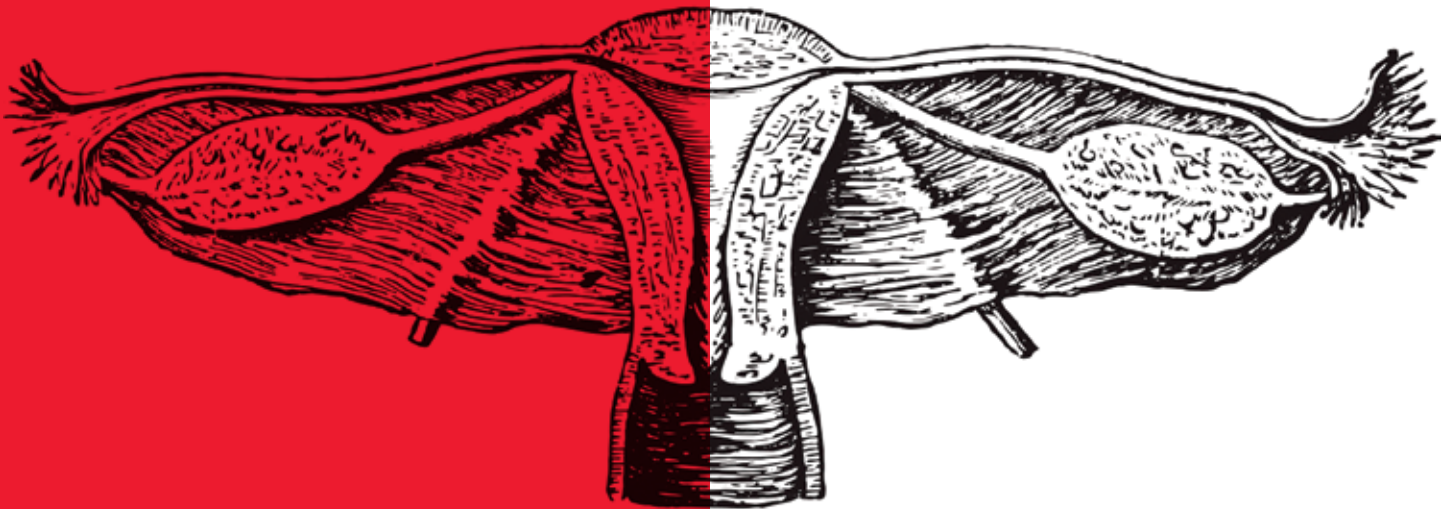


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Ф А Р М А К О

Т Е Р А П И Я

№ **37** **ТОМ 19**
2023



АКУШЕРСТВО
И ГИНЕКОЛОГИЯ № 3

Современные методы
лечения пациенток
с бактериальным вагинозом
во втором триместре
беременности

Диагностика
и лечение синдрома
поликистозных
яичников
у девушек-подростков

Аномальные маточные
кровотечения
пубертатного периода
и COVID-19



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



L-Тироксин Берлин-Хеми

левотироксин натрия



В разных дозах без лактозы!*



RU-LTh-05-2023-v1-print Обновлено: июнь 2023

Реклама

Краткая информация по медицинскому применению препаратов L-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлин-Хеми. **Показания:** гипотиреоз; эутиреоидный зоб; в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; диффузный токсический зоб: после достижения эутиреоидного состояния антиэутиреоидными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии. **Режим дозирования:** суточная доза определяется индивидуально в зависимости от показаний, клинического состояния пациента и данных лабораторного обследования. Суточную дозу левотироксина натрия принимают внутрь утром натощак, по крайней мере за 30 минут до приема пищи, запивая таблетку небольшим количеством жидкости (полстакана воды) и не разжевывая. При проведении заместительной терапии гипотиреоза у пациентов моложе 55 лет при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний левотироксин натрия применяют в суточной дозе 1,6-1,8 мкг на 1 кг массы тела; у пациентов старше 55 лет или с сердечно-сосудистыми заболеваниями – 0,9 мкг на 1 кг массы тела. Грудным детям и детям до 3 лет суточную дозу левотироксина натрия дают в один прием за 30 минут до первого кормления. Таблетку растворяют в воде (10-15 мл) до тонкой взвеси, которую готовят непосредственно перед приемом препарата и дают запивать дополнительно небольшим количеством жидкости (5-10 мл). У пациентов с тяжелым длительно существующим гипотиреозом лечение следует начинать с особой осторожностью, с малых доз – 12,5 мкг/сут, дозу увеличивают до поддерживающей через более продолжительные интервалы времени – на 12,5 мкг каждые 2 недели, и чаще определяют концентрацию ТТГ в крови. При гипотиреозе левотироксин натрия принимают, как правило, в течение всей жизни. При тиреотоксикозе левотироксин натрия применяют в комплексной терапии с анти-реиндними препаратами после достижения эутиреоидного состояния. Во всех случаях длительность лечения препаратом определяет врач. Для точного дозирования необходимо использовать наиболее подходящую дозировку левотироксина натрия. Таблетку можно разделить на две равные части. **Противопоказания:** гиперчувствительность к левотироксину натрия и/или любому из вспомогательных веществ препарата; нелеченный тиреотоксикоз; нелеченная недостаточность надпочечников; нелеченная гипопитуитарная недостаточность; применение в период беременности в комбинации с антиэутиреоидными средствами. Не следует начинать лечение препаратом при наличии острого инфаркта миокарда, острого миокардита, острого панкреатита. С осторожностью следует назначать препарат при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: ИБС (атеросклероз, стенокардия, инфаркт миокарда в анамнезе), артериальной гипертензии, аритмии; при сахарном диабете, тяжелом длительно существующем гипотиреозе, синдроме мальабсорбции (может потребоваться коррекция дозы), у пациентов с предрасположенностью к психотическим реакциям. **Побочные действия:** при правильном применении препаратов L-Тироксин Берлин-Хеми под контролем врача побочные эффекты не наблюдаются. Были зарегистрированы случаи аллергических реакций в виде ангионевротического отека. **Условия отпуска:** по рецепту.

* Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов
L-Тироксин 50 Берлин-Хеми П N008963-100423,
L-Тироксин 75 Берлин-Хеми ЛСР-001294/08-100523,
L-Тироксин 100 Берлин-Хеми П N008964-160523,
L-Тироксин 125 Берлин-Хеми ЛСР-001807/08-100523,
L-Тироксин 150 Берлин-Хеми ЛСР-001484/08-150523.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО "Берлин-Хеми/А. Менарини"
123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10,
БЦ "Башня на Набережной", блок Б.
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01
<http://www.berlin-chemie.ru>
Информация для специалистов здравоохранения.

Эффективная фармакотерапия. 2023.
Том 19. № 37.
Акушерство и гинекология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3
Тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

**Руководитель проекта
«Акушерство и гинекология»**

О. ГОРШКОВА
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ДАЙХЕС, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
К.В. ОРЛОВА, *к.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Effective Pharmacotherapy. 2023.
Volume 19. Issue 37.
Obstetrics and Gynecology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

**Advertising Manager
'Obstetrics and Gynecology'**

O. GORSHKOVA
(o.gorshkova@medforum-agency.ru)

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nikolay A. DAIKHES, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNYAZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof. MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Kristina V. ORLOVA, *PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА,
Н.Б. МИГАЧЕВА, И.В. НЕСТЕРОВА,
И.А. ТУЗАНКИНА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛЬМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Е.И. БРЕХОВ, Е.В. ВИННИЦКАЯ,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA,
N.B. MIGACHEVA, I.V. NESTEROVA,
I.A. TUZANKINA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYEV, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZNANOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, М.Б. БЫЧКОВ,
С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН, А.А. МЕЩЕРЯКОВ,
И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ, А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МАЛЫШЕВ, А.В. МЯГКОВ,
М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА, С. ЧЕЧИЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, M.B. BYCHKOV,
S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN, A.A. MESHCHERYAKOV,
I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV, A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MALYSHEV, A.V. MYAGKOV,
M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA, S. CHECHILOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 20 000 экз. Выходит 4 раза в год.
Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.
Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 20 000 copies. Published 4 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.
Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials. Any reproduction of materials and their fragments is possible only with the written permission of the journal. The Editorials' opinion may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted with the instructions for authors and the public copyright agreement. The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- Н.З. МАММАЕВА, И.Б. МАНУХИН, С.Д. ОСМАНОВА
Современное лечение бактериального вагиноза
во втором триместре беременности 6
- В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, В.А. ЛИНДЕ, Н.Ю. КРЫЛОВА, Е.А. ИВАНОВА,
А.А. ПИЧУРОВ, Б.В. АРАКЕЛЯН, А.Н. ПЛЕХАНОВ, А.Ю. ЛЕГОНЬКАЯ
Клинико-патогенетические аспекты торакального эндометриоза 12
- С.Г. ЦАХИЛОВА, Ю.В. СТЕПАНОВА, Е.С. ЛЯШКО,
Н. САКВАРЕЛИДЗЕ, Н.В. НИЯЗОВА, С.Д. ОСМАНОВА, Д.А. КАЗАРЯН
Роль плацентарных белков в развитии преэклампсии
у беременных с метаболическими нарушениями 20
- О.С. АНАНЫИНА, Т.В. ТАБЕЛЬСКАЯ
Зависимость биохимических показателей крови беременных
и веса новорожденных от количества глюкозы в крови матери 25

Обзор

- Е.В. СИБИРСКАЯ, Е.А. ВОЛКОВА, В.В. БДОЯН,
Е.Д. БУРХАНСКАЯ, Л.Г. ПАПЯН
Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников
у подростков 28
- Л.В. АДАМЯН, Е.В. СИБИРСКАЯ, Л.Г. ПИВАЗЯН,
К.К. МУРВАТОВА, В.Ю. СЕРЕГИНА
Патофизиологические механизмы функциональной гипоталамической
аменореи и синдрома поликистозных яичников у девушек
репродуктивного возраста 32
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА
Хроническая тазовая боль: психоневрологический взгляд
на гинекологическую проблему 36
- Е.В. СИБИРСКАЯ, П.О. НИКИФОРОВА, О.С. КОРЯГИНА,
И.Н. КОВШОВА, А.М. АЛБМЯШЕВА
Влияние вируса папилломы человека высокоонкогенного типа
на развитие CIN и рака шейки матки у сексуально активных
подростков и молодых девушек 40

Лекции для врачей

- Т.А. ЮШКОВА, Е.В. СЛАБИНСКАЯ
Клиническая фармакология Суперлимфа при заболеваниях
урогенитального тракта через призму уровней реализации его эффектов 44
- Е.В. СИБИРСКАЯ, М.А. ФИЛАТОВА, К.С. РАШОЯН
Современный взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи 54
- А.Ю. КУРМАНГАЛЕЕВА, Е.В. СИБИРСКАЯ, С.А. КОРОТКОВА,
Г.Т. ОСИПОВА
Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода
и COVID-19: этиология и патогенез 58
- Е.В. СИБИРСКАЯ, И.В. КАРАЧЕНЦОВА, Т.Н. ИВАНОВСКАЯ,
И.А. МЕЛЕНЧУК, Ю.А. КИРИЛЛОВА, А.С. АННАКУЛИЕВА,
Е.Д. НАХАПЕТЯН
Эстетические гинекологические операции у детей и подростков 66

Медицинский форум

- Современные возможности профилактики дисбиотических
нарушений при антибактериальной терапии 76
- Современный подход к преиндукции и индукции родов:
как обеспечить эффективность и безопасность 80
- Иновации фитотерапии в оздоровлении женщин 86
- Контраверсии антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии 96
- Терапия вульвовагинальных инфекций – олимпийские игры
или бег с препятствиями? 102
- Холистический подход к лечению вагинальных инфекций.
Как быстро помочь и предупредить рецидивы 112
- Вагинальные инфекции: лечебно-диагностические алгоритмы.
От доказательной медицины к клиническим примерам 122

Contents

Clinical Studies

- N.Z. MAMMAEVA, I.B. MANUKHIN, S.D. OSMANOVA
Modern Treatment of Bacterial Vaginosis
in the Second Trimester of Pregnancy
- V.F. BEZHENAR, V.A. LINDE, N.Yu. KRYLOVA, Ye.A. IVANOVA,
A.A. PICHUROV, B.V. ARAKELIAN, A.N. PLEKHANOV, A.Yu. LYOGONKAYA
Clinical and Pathogenetic Aspects of Thoracic Endometriosis
- S.G. TSAKHILOVA, Yu.V. STEPANOVA, Ye.S. LYASHKO,
N. SAKVARELIDZE, N.V. NIYAZOVA, S.D. OSMANOVA, D.A. KAZARYAN
The Role of Placental Proteins in the Development of Preeclampsia
in Pregnant Women with Metabolic Disorders
- O.S. ANANYINA, T.V. TABELSKAYA
The Dependence of the Biochemical Parameters of the Blood of Pregnant Women
and the Weight of Newborns on the Amount of Glucose in the Mother's Blood

Review

- Ye.V. SIBIRSKAYA, Ye.A. VOLKOVA, V.V. BDOYAN,
Ye.D. BURKHANSKAYA, L.G. POPYAN
Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome
in Adolescents
- L.V. ADAMYAN, Ye.V. SIBIRSKAYA, L.G. PIVAZYAN,
K.K. MURVATOVA, V.Yu. SEREGINA
Pathophysiological Mechanisms
of FHA and PCOS in Girls
of Reproductive Age
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA
Chronic Pelvic Pain: a Neuropsychiatric View
of the Gynecological Problem
- Ye.V. SIBIRSKAYA, P.O. NIKIFOROVA, O.S. KORYAGINA,
I.N. KOVSHOVA, A.M. ALMYASHEVA
The Effect of Highly Oncogenic Human Papillomavirus
on the Development of CIN and Breast Cancer in Sexually Active
Adolescents and Young Girls

Clinical Lectures

- T.A. YUSHKOVA, Ye.V. SLABINSKAYA
Clinical Pharmacology Superlymph in Diseases of the Urogenital Tract
Through the Prism of the Levels of Implementation of Its Effects
- Ye.V. SIBIRSKAYA, M.A. FILATOVA, K.S. RASHOYAN
Modern View on the Etiology and Pathogenesis of Primary Dysmenorrhea
- A.Yu. KURMANGALEEVA, Ye.V. SIBIRSKAYA, S.A. KOROTKOVA,
G.T. OSIPOVA
Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents and COVID-19: Etiology
and Pathogenesis
- Ye.V. SIBIRSKAYA, I.V. KARACHENTSOVA, T.N. IVANOVSKAYA,
I.A. MELENCHUK, Yu.A. KIRILLOVA, A.S. ANNAKULIEVA,
Ye.D. NAKHAPETYAN
Aesthetic Gynecological Surgeries in Children and Adolescents

Medical Forum

- Modern possibilities of prevention of dysbiotic disorders in antibacterial
therapy
- Modern Approach to Pre-Induction and Induction of Labor:
How to Ensure Efficiency and Safety
- Phytotherapy Innovations in Women's Health Improvement
- Contraversions of Antibiotic Prophylaxis and Antibiotic Therapy
- Therapy of Vulvovaginal Infections – Olympic Games
or Steeplechase?
- A Holistic Approach to the Treatment of Vaginal Infections.
How to Quickly Help and Prevent Relapses
- Vaginal Infections: Therapeutic and Diagnostic Algorithms.
From Evidence-Based Medicine to Clinical Examples



РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

РОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ
ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

Место проведения

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России (ул. Академика Опарина, 4)



16–18
НОЯБРЯ 2023

Будет представлена заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

Реклама

Подробнее на сайте www.medievent.ru
Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»



Современное лечение бактериального вагиноза во втором триместре беременности

Н.З. Маммаева, И.Б. Манухин, С.Д. Османова

Адрес для переписки: Наина Зайнутиновна Маммаева, letuchka92@mail.ru

Для цитирования: Маммаева Н.З., Манухин И.Б., Османова С.Д. Современное лечение бактериального вагиноза во втором триместре беременности. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 6–10.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-6-10

Цель – оценить эффективность современных методов лечения пациенток с бактериальным вагинозом (БВ) во втором триместре беременности.

Материал и методы. В проспективном сравнительном исследовании участвовали 50 беременных второго триместра с БВ. Пациентки были разделены на две группы. В первой группе назначали одновременно клиндамицин и пробиотик Лактожиналь, во второй – Лактожиналь. У всех беременных проводили микроскопическое исследование влагалищного мазка и ПЦР-диагностику. После лечения выполнялось повторное исследование мазка на микрофлору влагалища.

Результаты. По критерию Амсея выздоровление отмечалось у 88% пациенток первой группы и 84% пациенток – второй, по ПЦР-исследованию – у 80 и 76% беременных соответственно. После проведенной терапии клинических жалоб не отмечалось ни у одной из пациенток. У 42 пациенток исследуемых групп беременность завершилась своевременными родами. Операция кесарева сечения выполнена в восьми случаях.

Заключение. Применение беременными с БВ пробиотика признано альтернативным методом лечения. Пробиотик благоприятно влияет на течение и исход беременности.

Ключевые слова: преждевременные роды, бактериальный вагиноз, беременность, пробиотик, клиндамицин

Введение

Бактериальный вагиноз (БВ) представляет собой качественное и количественное нарушение состава микрофлоры урогенитального тракта. При БВ наблюдаются отсутствие или снижение общего количества лактобактерий и увеличение числа анаэробных микроорганизмов, например *Gardrenella vaginalis*, *Prevotella*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus*, *Bifidobacterium*, *Sneathia*, *Leptotrichia* и других ассоциированных с БВ бактерий [1]. БВ часто встречается у пациенток репродуктивного возраста. Распространенность БВ у беременных составляет 8–51% [2]. БВ у беременных обусловлен осложнениями во время беременности, в частности хориоамнионитом, самопроизвольным выкидышем, преждевременным разрывом плодных оболочек, преждевременными родами (ПР) и дефицитом массы тела ребенка при рождении.

В мире показатель неонатальной смертности, связанной с ПР, достигает 2,9 млн. Свыше 80% неонатальной смертности составляют новорожденные с ПР, 2/3 из которых недоношенные, 1/3 – доношенные с низкой массой тела [3].

В исследовании X. Zhang и соавт. из 186 беременных с гестационным сахарным диабетом (ГСД) 106 имели аномальный состав микрофлоры влагалища. Пациентки с аномальной микрофлорой показали высокую частоту

преждевременного разрыва плодных оболочек (32,1%), ПР (7,5%) и хориоамнионита (2,5%) [4].

Нередко БВ протекает бессимптомно, в 50% случаев проявляется такими клиническими симптомами, как выделение, зуд или жжение [5].

Золотым стандартом диагностики БВ считаются критерии Амсея. Они широко используются в клинической практике [6].

В настоящее время стандартной схемой лечения БВ являются антибиотики клиндамицин и метронидазол. Как показали результаты исследований, частота выздоровления после лечения антибиотиками увеличивается до 80–90% [7].

В ретроспективном исследовании E. Solgi и соавт. участвовали 185 беременных (срок гестации – 25 недель). Пациентки были разделены на три группы. 40 беременных первой группы принимали перорально пробиотик, содержащий *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. frementum* и *L. gasseri*, до 37 недель. 40 беременных второй группы получали вагинально пробиотик, содержащий *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, до 37 недель. Пациентки контрольной группы не получали лечения. Согласно результатам, ПР имели место у 28 (26,7%) пациенток контрольной группы, 12 (30%) пациенток второй и 9 (22,5%) пациенток первой группы [8].



В исследовании N. Stojanović и соавт. участвовали 60 беременных. 30 пациенток получили пробиотик, содержащий *L. rhamnosus* BMX 54, вагинально по одной капсуле один раз в неделю в течение 12 недель. 30 беременных не получали лечения. Каждый месяц (три визита наблюдения) у беременных проводили исследования мазка на микрофлору влагалища, измеряли pH влагалища, длину шейки матки. У пациенток, получавших пробиотик, изменений указанных параметров не наблюдалось. У пациенток, не получавших лечения, отмечалось увеличение содержания патогенных микроорганизмов, показателя pH, аминный тест был положительным. Вагинальное введение пробиотика, содержащего *L. rhamnosus* BMX 54, у беременных препятствует появлению аномальной микрофлоры влагалища, изменению длины шейки матки. Эти два фактора считаются предикторами ПР [9].

В исследовании E. Вауаг и соавт. 61 беременная (срок – 14 недель) интравагинально получала LACTIN-V в течение пяти дней. Затем этот же препарат назначали в течение шести недель еженедельно. Всех беременных наблюдали на сроке 15, 18, 20, 28, 36 недель и в родах. Частота ПР до 34 недель составила 3,3% по сравнению с 7% у женщин с повышенным риском ПР. Исследование продемонстрировало безопасность и хорошую переносимость LACTIN-V у беременных [10].

Цель исследования – оценить эффективность терапии БВ пробиотиком Лактожиналь и комплексного лечения клиндамицином и пробиотиком Лактожиналь у пациенток с БВ во втором триместре.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе женской консультации г. Лобни Московской области с января по ноябрь 2022 г. (научный руководитель – д.м.н., профессор И.Б. Манухин). В исследовании участвовали 50 беременных второго триместра с клиническими симптомами БВ. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие.

Критериями включения в исследование были возраст 18–45 лет, установленный диагноз БВ, беременные второго триместра, одноплодная беременность, наличие подписанного информированного согласия. Критерии невключения: беременные первого или третьего триместра, выявление инфекций, передаваемых половым путем, во время беременности, непереносимость лекарственных средств, терапия другими вагинальными препаратами, ошибочное включение. Критерии исключения: хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации, острые психотические заболевания (психоз, галлюцинации), отказ от участия в исследовании.

Исследование включало три этапа:

- этап I – диагностика;
- этап II – лечение;
- этап III – наблюдение.

Первый этап (диагностика) предусматривал сбор анамнеза, гинекологический осмотр, оценку по критериям Амсея (выделения из половых путей с неприятным рыбным запахом, увеличение pH выше 4,5, положительный аминный тест, обнаружение ключевых клеток). Проводилось микроскопическое исследование мазка

микрофлоры влагалища. Критерии оценки результатов мазка: обнаружение ключевых клеток и отсутствие или незначительное повышение лейкоцитов. Биocenоз влагалища изучали с помощью теста АмплиСенс® Флороценоз, выполненного на тест-системе АмплиСенс® методом ПЦР в режиме реального времени. Исследование проводилось в лаборатории СМД (Центр молекулярной диагностики) ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Методом ПЦР определяли уровни *Lactobacillus* spp., *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Ureaplasma parvum*, *U. urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis/tropicalis*.

Второй этап (лечение) занял семь дней. На десятый день после окончания терапии выполняли контрольное обследование: оценивали критерии Амсея, выполняли микроскопическое исследование влагалищного мазка и тест АмплиСенс® Флороценоз. У беременных обеих групп на сроке 30 недель проводили клиническое и микробиологическое исследования влагалищного мазка, брали посев на *S. agalactiae* на сроке 35–37 недель гестации.

На третьем этапе наблюдали за течением и исходом беременности (способ родоразрешения).

Пациентки были разделены на равные группы методом случайной выборки. В первой группе терапию назначали при наличии трех критериев Амсея и на основании результатов теста АмплиСенс® Флороценоз (*Lactobacillus* spp. < 10⁵ ГЭ/мл, увеличение количества *G. vaginalis*, *A. vaginae* > 10⁵ ГЭ/мл). Пациентки с БВ этой группы получали одновременно пробиотик Лактожиналь – одна капсула два раза в день (утром и вечером) и клиндамицин – одна свеча на ночь.

Во второй группе назначали терапию на основании трех критериев Амсея и результатов теста АмплиСенс® Флороценоз (*Lactobacillus* spp. 10⁴ ГЭ/мл, *G. vaginalis*, *A. vaginae* > 10⁵ ГЭ/мл). Пациентки этой группы получали только пробиотик Лактожиналь по одной капсуле два раза в день (утром и вечером). Как уже отмечалось, продолжительность лечения в обеих группах составила семь дней.

Все беременные предъявляли клинические жалобы на выделения из половых путей с неприятным рыбным запахом в обильном количестве, зуд и жжение. Среди пациенток исследуемых групп БВ был диагностирован на основании трех-четырех признаков Амсея и результатов ПЦР-диагностики (АмплиСенс® Флороценоз). Жалобы на выделения с рыбным запахом отмечались у 50 (100%) пациенток обеих групп. В первой группе зуд наблюдался у 5 (20%) пациенток, жжение – у 20 (80%). Во второй группе зуд не наблюдался, жжение имело место у 10 (40%) беременных.

Эффективность лечения оценивали на основании клинических (жалобы, осмотр, гинекологическое обследование) и лабораторных данных (критерии Амсея), результатов микроскопического исследования влагалищного мазка и микрофлоры влагалища с помощью теста АмплиСенс® Флороценоз. Критерием эффективности считалось отсутствие клинических симптомов: менее трех критериев Амсея, отсутствие ключевых клеток во влагалищном мазке, уменьшение титра *G. vaginalis* и уве-

личение содержания *Lactobacillus* spp. по данным теста АмплиСенс® Флороценоз.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS STATISTICS 23. Количественные показатели проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и сравнивали по парному t-критерию Стьюдента. Использовали 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) в отношении шансов. Полученные результаты представлены в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (\pm SD). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Среднее значение возраста в исследуемых группах составило 28 ± 5 лет (18–45 лет). При сборе анамнеза установлено, что у 21 (42%) пациентки беременность была первая, у 29 (58%) – повторная. У 48 (96%) пациенток беременность наступила естественным путем, у 2 (4%) – после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Все беременные принимали фолиевую кислоту в дозе 400 мг (до 13 недель беременности), калия йодид 200 мг, колекальциферол 2000 ЕД. После 13 недель беременные получали поливитамины (фолиевая кислота + метафолин + докозагексаеновая кислота), калия йодид 200 мг и колекальциферол 2000 ЕД. У 15 (30%) пациенток в первом триместре наблюдался токсикоз легкой степени. Беременные предъявляли жалобы на рвоту до пяти раз в сутки, тошноту, снижение аппетита, слабость, утомляемость. Пациенткам была проведена медикаментозная терапия: биологически активные добавки (магния лактат, экстракт корня имбиря, пиридоксина гидрохлорид) по одной капсуле два раза в день, артишока листьев экстракт 200 мг по две таблетки три раза в день в течение 14 дней. У 13 (26%) пациенток установлен диагноз угрозы прерывания беременности на основании жалоб (тянущая боль внизу живота и кровянистые выделения из половых путей). У 28 (56%) беременных выявлен ГСД после проведения глюкозотолерантного теста. Беременным с ГСД была назначена диетотерапия. У 46 (92%) пациенток наблюдалась анемия легкой степени. У 4 (8%) пациенток анемия отсутство-

вала. Беременным была назначена терапия препаратом Fe(III) гидроксида полимальтозатом. Характеристики исследуемых пациенток приведены в табл. 1.

При сравнении показателей с использованием парного t-критерия Стьюдента установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$).

Возраст беременных при наличии осложнений представлен в табл. 2. Средний возраст беременных с токсикозом и угрозой прерывания беременности составил $29,5 \pm 3,6$ и $29,6 \pm 6,9$ года соответственно, беременных с ГСД и анемией легкой степени – $27 \pm 5,7$ и $28 \pm 0,6$ года соответственно.

До лечения у пациенток обеих групп (100%) наблюдались положительные критерии Амсея: $pH > 4,5$ и положительный аминный тест. Согласно результатам микроскопического исследования вагинальных мазков, у всех пациенток первой группы до лечения отмечалось наличие в мазке ключевых клеток, количество лейкоцитов – 5–8 в поле зрения. У 15 (60%) пациенток второй группы количество лейкоцитов – до 10 в поле зрения, у 10 (40%) – 15 в поле зрения. Ключевые клетки обнаружены в мазке всех беременных данной группы.

Согласно данным ПЦР-исследования (АмплиСенс® Флороценоз), в первой группе титр *Lactobacillus* spp. у 7 (28%) пациенток составил 10^3 ГЭ/мл, у 18 (72%) – 10^2 ГЭ/мл. Во второй группе *Lactobacillus* spp. в количестве 10^4 ГЭ/мл зафиксирован у всех беременных.

При ПЦР-исследовании (АмплиСенс® Флороценоз) установлено, что у пациенток первой и второй групп *G. vaginalis* до лечения присутствовала в количестве свыше 10^5 ГЭ/мл. Уровень *A. vaginae* в первой группе превысил 10^5 ГЭ/мл, во второй группе составил 10^5 ГЭ/мл.

После лечения пробиотиком Лактожиналь и клиндамицином у всех пациенток первой группы жалобы отсутствовали, показатель pH в пределах нормы – 3,8–4,5, аминный тест отрицательный. Исследование влагалищного мазка показало отсутствие в мазке у 22 (88%) беременных ключевых клеток. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Эффективность терапии – 88%.

Во второй группе после применения Лактожиналя показатель pH снизился до 4,5 у всех беременных. Аминный тест отрицательный. При микроскопическом исследовании мазка ключевых клеток не выявлено у 21 пациентки. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Эффективность лечения – 84%.

После лечения у пациенток обеих групп увеличилось количество лактобактерий. У 23 пациенток первой группы уровень лактобактерий превысил 10^5 ГЭ/мл ($p = 0,001$), эффективность составила 92%, уменьшилось количество условно-патогенных микроорганизмов. У 20 (80%) пациенток первой группы титр *G. vaginalis* снизился до 10^3 ГЭ/мл. Эффективность терапии клиндамицином и Лактожиналем составила 80%. Во второй группе после терапии пробиотиком Лактожиналь у 22 (88%) пациенток количество лактобактерий составило 10^7 ГЭ/мл. *G. vaginalis* не обнаружена у 6 (24%) беременных. У 19 (76%) пациенток титр снизился до 10^2 ГЭ/мл. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Эффективность лечения – 76%. Содержание *A. vaginae* в первой группе – 10^2 ГЭ/мл, во второй – 10^3 ГЭ/мл (табл. 3).

Таблица 1. Характеристики исследуемых пациенток

Показатель	Первая группа	Вторая группа
Возраст, полных лет	$28 \pm 7,1$	$28,0 \pm 1,8$
Рост, см	$162,5 \pm 5,5$	$166,3 \pm 3,9$
Масса тела, кг	$67,8 \pm 3,8$	$61,4 \pm 3,7$
Менархе, полных лет	$13 \pm 1,4$	$12,5 \pm 1,2$

Таблица 2. Сравнение возраста (полных лет) у беременных при наличии осложнений

Фактор	M \pm SD	95%-ный доверительный интервал
Токсикоз	$29,5 \pm 3,6$	27,4–31,6
Угроза прерывания беременности	$29,6 \pm 6,9$	25,4–33,9
Гестационный сахарный диабет	$27 \pm 5,7$	24,8 \pm 30,2
Анемия	$28 \pm 0,6$	26,7 \pm 29,3

Примечание. Различия статистически значимы, $p < 0,05$.



В первой группе после лечения уровень *Lactobacillus* spp. статистически значимо увеличился с $10^3 \pm 1,2$ до $10^6 \pm 1,0$ ГЭ/мл, содержание *G. vaginalis* статистически значимо уменьшилось с $10^6 \pm 1,1$ до $10^3 \pm 1,8$ ГЭ/мл. Титр *A. vaginae* статистически значимо снизился с $10^5 \pm 1,0$ до $10^2 \pm 1,0$ ГЭ/мл.

Во второй группе после лечения титр *Lactobacillus* spp. статистически значимо увеличился с $10^4 \pm 1,0$ до $10^7 \pm 1,0$ ГЭ/мл. Содержание *G. vaginalis* статистически значимо снизилось с $10^5 \pm 1,0$ до $10^2 \pm 1,0$ ГЭ/мл. Титр *A. vaginae* статистически значимо уменьшился с $10^5 \pm 1,0$ до $10^3 \pm 1,0$ ГЭ/мл (табл. 3).

После окончания лечения наблюдение за пациентками продолжилось в третьем триместре. На сроке 30 недель в обеих группах оценивали клинические и лабораторные данные, проводили микроскопическое исследование влагалищного мазка. Диагностические критерии БВ у беременных на сроке 30 недель приведены в табл. 4.

Согласно результатам микробиологического исследования влагалищного мазка (лейкоциты < 10 в поле зрения), отсутствие ключевых клеток зафиксировано у пациенток обеих групп, рН в пределах нормы (3,7–4,5), аминный тест отрицательный.

На сроке 35–37 недель проводили посев на *S. agalactiae*. У всех пациенток рост условно-патогенной флоры и *S. agalactiae* не обнаружен. Проводились также наблюдения за осложнениями во время родов и исходами беременности у пациенток с БВ обеих групп. У 42 (84%) пациенток беременность завершилась своевременными родами. Операция кесарева сечения выполнена 8 (16%) пациенткам. Самопроизвольные роды произошли на сроке $40 \pm 1,5$ недели ($p = 0,001$). Четыре из восьми беременных группы пробиотика перенесли кесарево сечение на сроке $38 \pm 1,5$ недели ($p = 0,001$). Показатели статистически значимы ($p < 0,05$). Показателями к выполнению операции кесарева сечения стали острая гипоксия плода, ЭКО, рубец на матке после кесарева сечения. ПР у пациенток исследуемых групп не зарегистрировано. Осложнений родов через естественные пути не наблюдалось. Послеродовой период протекал без осложнений.

Обсуждение

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность пробиотика Лактожиналь у беременных второго триместра. Применение пробиотика Лактожиналь ассоциируется с увеличением количества лактобактерий, уменьшением роста условно-патогенных микроорганизмов во влагалище, нормализацией рН влагалища. То есть имеет место противовоспалительный эффект. В нескольких рандомизированных клинических исследованиях изучали потенциальную пользу пробиотиков при гинекологических и акушерских заболеваниях. В частности, в пяти исследованиях оценивали риск ПР до 34 недель, в 11 – до 37 недель. Показано, что применение пробиотика не увеличивает частоту ПР до 34 недель (относительный риск (ОР) 1,03; 95% ДИ 0,29–3,64) и до 37 недель (ОР 1,08; 95% ДИ 0,61–2,56). 57 пациенток основной группы в течение десяти дней принимали вагинально пробиотик и антибиотик, 59 пациенток контрольной группы – только антибиотик. Применение

Таблица 3. Оценка изменений показателей в группах, ГЭ/мл

Показатель	До лечения		После лечения		p	
	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2	группа 1	группа 2
<i>Lactobacillus</i> spp.	103 ± 1,2	104 ± 1,0	106 ± 1,0	107 ± 1,0	0,001	0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	106 ± 1,1	105 ± 1,0	103 ± 1,8	102 ± 1,0	0,001	0,001
<i>Atopobium vaginae</i>	105 ± 1,0	105 ± 1,0	102 ± 1,0	103 ± 1,0	0,001	0,001

Примечание. Различия статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 4. Критерии эффективности после лечения в группах на сроке 30 недель

Диагностические критерии	Первая группа	Вторая группа
Неприятный рыбный запах	Нет	Нет
Выделения	Нет	Нет
рН	3,7–4,0	3,9–4,3
Аминный тест	Отрицательный	Отрицательный

пробиотика совместно с антибиотиком пациентками с преждевременным разрывом плодных оболочек ассоциировалось с увеличенным сроком гестации (35,4 против 32,5 недели) при рождении ребенка по сравнению с группой, пациентки которой принимали только антибиотик [11].

В нашем исследовании ПР у пациенток обеих групп не зафиксировано. Таким образом, совместное применение пробиотика и антибактериального средства представляет собой безопасный и эффективный метод лечения. При использовании данного метода уменьшается частота осложнений.

Согласно данным зарубежных авторов, вагинальное применение лактобактерий способствует увеличению доли *Lactobacillus* spp. в составе микрофлоры влагалища и уменьшению риска развития БВ в 2,8 раза [12]. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что вагинальное применение пробиотика Лактожиналь положительно отражается на микробиоценозе влагалища беременных, способствует восстановлению и нормализации микрофлоры влагалища. Одновременное применение клиндамицина и Лактожиналя увеличивает частоту выздоровления, восстанавливает микробиоценоз влагалища, сокращает частоту рецидивов во время беременности, благоприятно влияет на родоразрешение, сокращает срок лечения до семи дней.

В исследовании L. Petricevic и соавт. участвовали 119 беременных. Пациентки были разделены на две группы:

- 1) промежуточная микрофлора влагалища и 4 балла по шкале Ньюджета с лактобактериями;
- 2) промежуточная микрофлора и 4 балла по шкале Ньюджета без лактобактерий.

Ученые установили, что частота ПР в группе, пациентки которой получали лактобактерии, была снижена (отношение шансов 0,34; 95% ДИ 0,21–0,55; $p < 0,001$). У беременных, получавших лечение, срок беременности в родах составил $40,1 \pm 0,4$ недели, масса новорожденного – 3941 ± 329 г. У беременных, не получивших лечения, срок беременности в родах составил $37,1 \pm 2,8$ недели, масса новорожденного – 2838 ± 816 г ($p = 0,047$ и $p = 0,016$). Исследование показало преимущество терапии вагинальными лактобактериями [13].


Как показывают результаты ряда зарубежных исследований, применение лактобактерий у беременных с БВ уменьшает частоту ПР.

Таким образом, применение пробиотика Лактожиналь у беременных с БВ в качестве монотерапии улучшает течение и исход беременности.

Заключение

Согласно представленным данным, пробиотик Лактожиналь у пациенток с БВ во втором триместре является

препаратом выбора. Применение пробиотика снижает нагрузку антибактериальных средств на организм, способствует повышению колонизации лактобацилл, которые служат защитным барьером, уменьшая содержание условно-патогенных микроорганизмов.

Одновременное применение антибактериального препарата и пробиотика способствует сокращению срока лечения, частоты рецидивов и осложнений во время беременности. Метод достаточно эффективен и может быть рекомендован для лечения пациенток с БВ во втором триместре беременности. 

Литература

1. Chen X., Lu Y., Chen T., Li R. The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 631972.
2. Afifirad R., Darb Emamie A., Golmoradi Zadeh R., et al. Effects of pro/prebiotics alone over pro/prebiotics combined with conventional antibiotic therapy to treat bacterial vaginosis: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2022; 2022: 4774783.
3. Mulinganya G., De Vulder A., Bisimwa G., et al. Prevalence, risk factors and adverse pregnancy outcomes of second trimester bacterial vaginosis among pregnant women in Bukavu, Democratic Republic of the Congo. *PLoS One.* 2021; 16 (10): e0257939.
4. Zhang X., Liao Q., Wang F. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (34): e1891.
5. Chieng W.K., Abdul Jalal M.I., Bedi J.S., et al. Probiotics, a promising therapy to reduce the recurrence of bacterial vaginosis in women? a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Nutr.* 2022; 9: 938838.
6. Chen R., Li R., Qing W., et al. Probiotics are a good choice for the treatment of bacterial vaginosis: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reprod. Health.* 2022; 19 (1): 137.
7. Marcotte H., Larsson P.G., Andersen K.K., et al. An exploratory pilot study evaluating the supplementation of standard antibiotic therapy with probiotic lactobacilli in South African women with bacterial vaginosis. *Infect. Dis.* 2019; 19 (1): 824.
8. Solgi E., Tavakoli-Far B., Badehnoosh B., et al. Vaginal and oral probiotics effect in the prevention of preterm delivery in patients visiting Kamali Hospital, Karaj, Iran in 2020. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. X.* 2022; 16: 100169.
9. Stojanović N., Plečaš D., Plešinac S. Normal vaginal flora, disorders and application of probiotics in pregnancy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2012; 286 (2): 325–332.
10. Bayar E., MacIntyre D.A., Sykes L., et al. Safety, tolerability, and acceptability of *Lactobacillus crispatus* CTV-05 (LACTIN-V) in pregnant women at high-risk of preterm birth. *Benef. Microbes.* 2023; 14 (1): 45–55.
11. Buggio L., Somigliana E., Vercellini P., Borghi A. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health.* 2019; 19: 25.
12. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of *Lactobacillus* derivatives in maintaining vaginal health. *Microb. Cell Fact.* 2020; 19 (1): 203.
13. Petricevic L., Rosicky I., Kiss H., et al. Effect of vaginal probiotics containing *Lactobacillus casei rhamnosus* (Lcr regenerans) on vaginal dysbiotic microbiota and pregnancy outcome, prospective, randomized study. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1): 7129.

Modern Treatment of Bacterial Vaginosis in the Second Trimester of Pregnancy

N.Z. Mammaeva, I.B. Manukhin, S.D. Osmanova

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Naina Z. Mammaeva, letuchka92@mail.ru

Purpose: to assess the effectiveness of modern methods of treatment of patients with BV in the second trimester of pregnancy.

Material and methods. The prospective comparative study included 50 patients of the second trimester of pregnancy with BV, which are divided into 2 groups. The first group received clindamycin + Lactoginal at the same time. The second group received the probiotic Lactoginal. Microscopic examination of the vaginal smear and PCR diagnostics were performed in all pregnant women. After treatment, a second study was carried out on the vaginal microflora in pregnant women.

Results. According to the results of the study: according to the Amsel criterion, the recovery of patients in group 1 was 88%, in group 2 – 84%. According to the PCR study in group 1 – 80%, in group 2 – 76%. After the therapy, none of the patients noted clinical complaints. In the study groups, in 42 patients, pregnancy ended in timely delivery; caesarean section in 8 patients.

Conclusion. The use of a probiotic in pregnant women with BV separately is an alternative method of treatment, favorably affects the entire period of pregnancy, as well as subsequently on delivery.

Keywords: premature birth, bacterial vaginosis, pregnancy, probiotic, clindamycin



4-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ
«ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ,
ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»
18-21 ОКТЯБРЯ 2023



Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. ак. И.П. Павлова

4-Й ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И РЕПРОДУКТОЛОГИИ»

18-21 ОКТЯБРЯ 2023

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
- ФГБОУ ВО «ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА» МИНЗДРАВА РФ
- РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ
- КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
- ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО РЕГИОНА

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОГРАММЫ КОНГРЕССА

ИННОВАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ:

- ведение физиологической беременности, современные подходы к прегравидарной подготовке;
- беременность и роды высокого риска;
- многоплодная беременность;
- тромбофилические состояния у беременных;
- иммуномодулирующая терапия при планировании и ведении беременности у женщин с антифосфолипидным синдромом;
- функциональная оценка состояния плода при беременности и в родах;
- преждевременные роды - пути профилактики, ведение;
- аномалии родовой деятельности: диагностика, методы коррекции;
- акушерские кровотечения - пути профилактики, методы коррекции;
- акушерский сепсис - современные алгоритмы лечения;
- резус-сенсбилизация - современные протоколы;
- критические состояния плода, медицина плода;
- фетальная хирургия.

ИННОВАЦИИ В ГИНЕКОЛОГИИ:

- новые аспекты этиологии и патогенеза эндометриоза; боль и эндометриоз (механизмы развития, пути преодоления);
- современные подходы к диагностике и лечению эндометриоза;
- лапароскопия в лечении распространенного эндометриоза;
- внутриматочная хирургия (офисная гистероскопия, гистероскопический шейвер);
- противоспаечные технологии;
- инновации хирургического гемостаза;
- лапароскопическая гистерэктомия (базовая операция или высокая технология?);
- онкогинекология (расширенная лапароскопическая гистерэктомия, парааортальная лимфаденэктомия);
- нерв-сохраняющие операции при доброкачественной и онкологической патологии гениталий;
- лапароскопические и вагинальные методы лечения пролапса тазовых органов и недержания мочи (только инновации);
- ультрасовременные синтетические материалы в хирургии тазового дна;
- инновации органосберегающих технологий в гинекологии;
- роботические технологии;
- современные методы фармакотерапии в гинекологии;
- современные технологии в анестезиологическом обеспечении гинекологических больных.

ИННОВАЦИИ В РЕПРОДУКТОЛОГИИ:

- вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) у больных с эндометриозом, аденомиозом и миомой матки;
- онкофертильность;
- протоколы ВРТ при новообразованиях яичников;
- персонализированные подходы к проведению контролируемой стимуляции овуляции;
- современные подходы к ведению пациентов с "бедным" ответом;
- генетическое консультирование;
- генетический хромосомный скрининг эмбрионов;
- технологии секвенирования;
- селективный перенос одного эмбриона - оценка морфологии ооцитов и эмбрионов, технологии Time-Laps, прогностические модели;
- применение мезенхимальных стволовых клеток костного мозга у пациенток с атрофией эндометрия;
- контроль качества лаборатории ВРТ, вопросы безопасности, управление рисками;
- успехи криобиологии, новые возможности культивирования примордиальных фолликулов из овариальной ткани до стадии зрелых ооцитов;
- технологии in vitro maturation.

Подробная информация и регистрация:

MEDFORUM.ONLINE

Формат проведения: online, offline

Реклама

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

Клинико-патогенетические аспекты торакального эндометриоза

В.Ф. Беженарь, д.м.н., проф.¹, В.А. Линде, д.м.н., проф.¹, Н.Ю. Крылова, к.м.н.², Е.А. Иванова², А.А. Пичуров, к.м.н.², Б.В. Аракелян, д.м.н., проф.¹, А.Н. Плеханов, д.м.н., проф.¹, А.Ю. Легоньяка²

Адрес для переписки: Виталий Федорович Беженарь, bez-vitaly@yandex.ru

Для цитирования: Беженарь В.Ф., Линде В.А., Крылова Н.Ю. и др. Клинико-патогенетические аспекты торакального эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 12–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-12-18

Торакальный эндометриоз – редкая, но существенно влияющая на качество жизни женщин патология. Патогенез эндометриоза продолжает интенсивно изучаться. В ряду последних достижений в его изучении – выявление окислительного стресса как активного звена в развитии патологического состояния. Молекула оксида азота является свободным радикалом и, как следствие, важной составляющей окислительных процессов. Нарушение ее метаболизма вносит значительный вклад в возникновение окислительного стресса. Ген эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3 контролирует метаболизм оксида азота. Нами изучен полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3 в локусах 786 T/C и 894 G/T. Полученные данные свидетельствуют об активном участии гена эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3 в локусах 786 T/C и 894 G/T в патогенезе различных форм эндометриоза.

Трудности диагностики и лечения данного заболевания на современном этапе помимо прочего связаны с тем, что проблема торакального эндометриоза находится на стыке специальностей «акушерство», «гинекология», «торакальная хирургия», которые в других ситуациях практически не пересекаются. Наши наблюдения позволяют рассматривать торакальный эндометриоз как патологический процесс, не связанный с фертильностью и паритетом пациенток. При этом торакальный эндометриоз, по всей вероятности, обусловлен наружным генитальным эндометриозом, отрицательно влияющим на фертильность. Наиболее частыми жалобами пациенток с торакальным эндометриозом являются ассоциированные с менструацией боль и дискомфорт в области грудной клетки, сухой кашель. Гистологическая верификация заболевания затруднена. Перспективным методом профилактики обострений заболевания признано сочетанное назначение гонадолиберина и диеногеста.

Ключевые слова: эндометриоз органов дыхания, торакальный эндометриоз, катамениальный пневмоторакс, фертильность, наружный генитальный эндометриоз, агонисты гонадолиберина, диеногест

Введение

Эндометриоз, или эндометриозидная болезнь (ЭБ), – проблема как медицинская, так и во многом социальная [1]. Одной из первых форм экстрагенитального эндометриоза, привлечших внимание исследователей, был эндометриоз органов дыхания [2]. Относительная редкость данной формы эндометриоза не снижает интерес к этой патологии как со стороны акушеров-гинекологов, так и со стороны торакальных хирургов, пульмоноло-

гов и врачей других специальностей [3, 4]. В конце прошлого – начале нынешнего столетия преимущественно в среде торакальных хирургов и пульмонологов сформировался термин «торакальный эндометриозидный синдром» [5, 6]. Этот термин используют наравне с такими терминами, как «эндометриоз легких», «эндометриоз бронхов», «эндометриоз плевры», «эндометриоз диафрагмы» [7, 8]. Согласно Международной классификации болезней 11-го пересмотра, выделена форма GA10.8 «тора-



кальный эндометриоз» (ТЭ) [9]. Именно этот термин мы и будем использовать.

Одной из ключевых проблем развития ТЭ, требующих объяснения, является путь, по которому эндометриодные клетки попадают в органы дыхания [10, 11]. Если для подавляющего большинства остальных форм генитального и экстрагенитального эндометриоза допустим контактный путь возникновения гетеротопий, связанный с ретроградным током менструальной жидкости, то для ТЭ он невозможен [12]. Общепринятым считается гематогенный путь возникновения эндометриодных гетеротопий в органах дыхания, реже лимфогенный [13, 14]. Косвенно возможность гематогенного пути распространения эндометриоза подтверждает характерное для трофобластической болезни метастазирование именно в легкие [15]. Кроме собственно эндометрия источником гетеротопий могут быть некоторые формы наружного генитального эндометриоза (НГЭ), например эндометриоз яичников. Соответственно очень важен вопрос о взаимосвязи НГЭ и ТЭ. ТЭ – явление не только и не столько редкое, сколько трудно диагностируемое, лишенное типичной клинической и рентгенологической картины [16]. Отсутствие патогномоничных симптомов существенно затрудняет установление окончательного диагноза без морфологической верификации [17]. Несмотря на то что разнообразная симптоматика ТЭ достаточно подробно описана, частота встречаемости и степень значимости различных симптомов у разных авторов неодинаковы [18, 19]. Единственное, что объединяет все симптомы, – явная связь начала проявлений с наступлением менструации [20].

Наиболее частым признаком ТЭ, несомненно, является пневмоторакс [12, 21]. Частота его встречаемости, по данным разных авторов, составляет 72% и более [14, 22]. Большинство авторов рассматривают этот вид рецидивирующего спонтанного пневмоторакса как самостоятельную группу – катамениальный пневмоторакс (КП) [14, 23]. Катамениальный (менструальный) пневмоторакс, впервые описанный в 1958 г. E. Maurer и соавт. [24], – рецидивирующий спонтанный пневмоторакс у женщин репродуктивного возраста, возникающий в период от 24 часов до начала и до 72 часов после начала менструации [25, 26]. КП носит преимущественно правосторонний характер и в подавляющем большинстве случаев бывает рецидивирующим [10, 20]. К более редким проявлениям ТЭ относят кровохарканье, гемоторакс, боль и дискомфорт в грудной клетке, сухой и/или приступообразный кашель, одышку при физической нагрузке и т.д. [27]. Однако, как уже отмечалось, целостной клинической картины заболевания не существует. Соответственно и вопросы ведения пациенток с ТЭ после хирургического лечения КП или не нуждающихся в оперативном лечении остаются открытыми. Общепринятой тактики лечения нет [28, 29].

Цель данного исследования – изучить роль в патогенезе ТЭ и НГЭ полиморфизма гена эндоте-

лиальной синтазы окиси азота NOS3 в локусах 786 T/C и 894 G/T, а также систематизировать собственные данные в отношении клинических проявлений, диагностики и лечения ТЭ.

Первый этап исследования

Обоснование

Обоснованием для проведения первого этапа исследования послужило то, что одним из более или менее общепринятых положений является активное участие в развитии ЭБ эндотелиальной дисфункции, связанной с нарушением антиоксидантной защиты при окислительном стрессе (ОС) [30, 31]. Видимо, этим объясняется увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациенток с ЭБ [32].

Активный участник ОС – молекула оксида азота NO, будучи свободным радикалом, опосредованно влияет на различные системы организма: угнетает апоптоз клеток, изменяет передачу информации между нейронами, участвует в переносе кислорода эритроцитами, нарушает агрегацию эритроцитов, изменяет сократительную способность гладкой мускулатуры в сторону ее расслабления. Разрушительные свойства NO связаны с его избыточной концентрацией, что приводит к мутагенным, канцерогенным реакциям [33]. Нельзя не отметить участие NO в развитии невынашивания беременности и бесплодия [34–36]. Метаболизм NO контролируется геном NOS3, полиморфные варианты которого во многом определяют риск развития этого патологического состояния [34]. Ген NOS3 представлен 11 вариантами полиморфизма. Полиморфизм гена NOS3 786 T>C и 894 G>T влияет на регуляцию продукции вазоактивных факторов, соответственно может участвовать в патогенетическом механизме развития ЭБ. Доказана связь минорных аллелей CC- и TT-полиморфизма гена NOS3 786 T/C и 894 G/T со спазмом сосудов и предрасположенностью к гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС) [37]. Однако участие полиморфизма гена NOS3 в эндотелиальной дисфункции при различных формах ЭБ не изучено.

Материал и методы

Для решения первой задачи в период с 2014 по 2020 г. в СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» и отделении гинекологии клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России мы обследовали 191 женщину. Средний возраст женщин составил $38,7 \pm 2,1$ года. Все пациентки были разделены на три группы. В первую вошли 54 женщины (средний возраст – $38,2 \pm 2,3$ года) с ТЭ, получавшие лечение в отделении торакальной хирургии. Вторую группу составили 49 пациенток (средний возраст – $37,1 \pm 1,4$ года) с НГЭ, получавших лечение в отделении гинекологии. Третью (контрольную) группу сформировали из 88 пациенток (средний возраст – $41,1 \pm 2,3$ года) без эндометриоза, наблюдавшихся в гинекологическом отделении. Пациентки первой группы ($n = 54$) были прооперированы в отделении торакальной хирургии

СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» по поводу рецидивирующего катмениального пневмоторакса, осложнившего ТЭ. Пациентки второй группы (n = 49) были прооперированы в отделении гинекологии СПбГБУЗ «ГМПБ № 2» и клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» по поводу перитонеального эндометриоза (ПЭ) и (или) эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ). Пациентки контрольной группы (n = 88) были прооперированы по поводу доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников.

Поскольку имеет место связь минорных аллелей СС- и ТТ-полиморфизма гена NOS3 786 Т/С и 894 G/Т со спазмом сосудов и предрасположенностью к ГБ и ИБС, в исследование не включали женщин с ГБ или ИБС.

У всех пациенток определяли полиморфизм гена синтазы NOS3 786 Т/С и 894 G/Т. Исследования проводили в лаборатории «Хеликс» (Санкт-Петербург) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием термоциклера для амплификации ДТпрайм ООО «НПО ДНК-Технология» (Протвино) и набора реагентов КардиоГенетика-Гипертония (ООО «НПО ДНК-Технология»). Из-за небольшого объема выборки для статистической обработки полученных данных использовали угловое преобразование Фишера (φ). Суть углового

преобразования Фишера состоит в переводе процентных долей в величины центрального угла, который измеряется в радианах. Большой процентной доле соответствует больший угол φ, меньшей доле – меньший угол. Критерий φ позволяет определить, действительно ли один из углов статистически достоверно превосходит другой при малом объеме выборки.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования полиморфизма гена NOS3 в точке 786 Т/С представлены в табл. 1.

По нашим данным, у пациенток первой группы наблюдалось следующее сочетание аллелей гена в точке 786 Т>С:

- ✓ первая группа: ТТ – 48 случаев, ТС – 24, СС – 16 случаев;
- ✓ вторая группа: ТТ – 34 случая, ТС – 16, СС – четыре случая;
- ✓ контрольная группа (без признаков и симптомов ЭБ): ТТ – 48 случаев, ТС – 24, СС – 16 случаев.

Обращает на себя внимание то, что в отношении аллелей ТТ прослеживается четкая тенденция к увеличению встречаемости в группах с различными формами эндометриоза по сравнению с контрольной. Аллели СС достоверно реже встречаются при ТЭ, чаще при ПЭ и ЭКЯ и наиболее часто в контрольной группе. Создается впечатление, что как для ТЭ, так и для ПЭ и ЭКЯ характерно увеличение встречаемости аллелей ТТ при снижении встречаемости аллелей СС.

Результаты исследования частоты аллельных вариантов NOS3 894 G/Т представлены в табл. 2.

Сочетание аллелей гена NOS3 894 G/Т было следующим:

- ✓ в первой группе: GG – 33 случая, GT – 13, TT – шесть случаев;
- ✓ во второй группе: GG – 24 наблюдения, GT – 16, TT – девять наблюдений;
- ✓ в контрольной группе (без признаков и симптомов ЭБ): GG – 56 случаев, GT – 28, TT – четыре случая.

Картина частоты аллельных вариантов NOS3 в точке 894 G/Т несколько отличается от картины в точке 786 Т/С. Так, для аллельных вариантов NOS3 в точке 894 G/Т характерна наибольшая встречаемость по аллелям ТТ у пациенток с ПЭ и ЭКЯ, несколько меньшая у пациенток с ТЭ и достоверно наименьшая в контрольной группе. При этом у пациенток с ТЭ имеет место наименьшая встречаемость полиморфизма по аллелям GT, а у пациенток с ПЭ и ЭКЯ – по аллелям GG.

Выводы по первому этапу исследования

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

1. Представляется достаточно очевидным активное участие гена NOS3 в патогенезе ТЭ и НГЭ, включая ЭКЯ.
2. Для ТЭ характерно увеличение частоты встречаемости в точке 786 Т/С аллели ТТ при уменьшении

Таблица 1. Частота носительства аллелей гена NOS3 786 Т/С в группах

Группа	Показатель	n	786 Т/С		
			генотип ТТ	генотип ТС	генотип СС
Контрольная – без ТЭ и НГЭ	n	88	48	24	16
	(P ± Sp) %	–	54,5 ± 5,34	27,3 ± 4,78	18,2 ± 4,14
ТЭ	n	54	34	16	4
	(P ± Sp) %	–	63,0 ± 6,63 ¹	29,6 ± 6,27 ¹	7,4 ± 3,60 ¹
ПЭ и ЭКЯ	n	49	24	16	9
	(P ± Sp) %	–	49,0 ± 7,22 ²	32,7 ± 6,77 ²	18,4 ± 5,59 ²

¹ p < 0,05 при сравнении с контролем.

² p < 0,05 при сравнении с ТЭ.

Примечание. Рассчитано с применением φ.

Таблица 2. Частота носительства аллелей NOS3 894 G/Т в группах

Группа	Показатель	n	894 G/Т		
			генотип GG	генотип GT	генотип ТТ
Контрольная – без ТЭ и НГЭ	n	88	56	28	4
	(P ± Sp) %	–	63,6 ± 5,16	31,8 ± 4,99	4,5 ± 2,23
ТЭ	n	54	33	13	6
	(P ± Sp) %	–	61,1 ± 6,70 ¹	24,1 ± 5,87 ¹	11,1 ± 4,32 ¹
ПЭ и ЭКЯ	n	49	24	16	9
	(P ± Sp) %	–	49,0 ± 7,22 ^{1,2}	32,7 ± 6,77 ²	18,4 ± 5,59 ^{1,2}

¹ p < 0,05 при сравнении с контролем.

² p < 0,05 при сравнении с ТЭ.

Примечание. Рассчитано с применением φ.



частоты встречаемости аллели СС. В точке NOS3 894 G/T характерно увеличение частоты встречаемости аллели ТТ при снижении частоты встречаемости аллели GT.

3. Для НГЭ и ЭКЯ также свойственно увеличение частоты встречаемости в точке NOS3 786 T/C аллели ТТ при снижении частоты встречаемости аллели СС. При этом в точке NOS3 894 G/T зафиксировано наибольшее увеличение частоты встречаемости аллели ТТ при снижении частоты встречаемости аллели GG.

4. ОС активно участвует в развитии различных форм ЭБ, одним из путей реализации ОС является нарушение обмена NO. Метаболизм NO контролируется, в частности, геном NOS3. По нашим данным, полиморфизм NOS3 в точках 786 T/C и 894 G/T может быть причиной нарушений метаболизма NO.

Второй этап исследования

Материал и методы

В процессе реализации второго этапа исследования под нашим совместным с торакальными хирургами и пульмонологами наблюдением в период с 2008 по 2021 г. находились 54 пациентки с клиническими проявлениями, трактованными как ТЭ. Возраст пациенток колебался от 23 до 46 лет. Средний возраст составил $35,6 \pm 0,8$ года.

Результаты и обсуждение

При анализе акушерского анамнеза выявили следующее. Беременность в анамнезе имели 40 (74,1%) женщин, роды в анамнезе – 39 (97,5%) пациенток (72,2% в общей группе). 14 (25,9%) пациенток не имели беременности. По количеству родов женщины распределились таким образом: одни роды – 29 пациенток, двое родов – восемь, трое родов – две пациентки. Всего состоявшихся родов – 51. В среднем это 1,3 родов в группе женщин, имевших беременности (0,94 родов в общей группе). Аборты в анамнезе отмечались у 31 (77,5%) пациентки (57,4% в общей группе). При этом девять пациенток имели в анамнезе два аборта и более (от двух до семи). Всего аборт – 72. В среднем 1,8 аборта на женщину (1,3 в общей группе).

Наши данные позволяют с высокой степенью вероятности предположить, что патологический процесс, трактуемый нами как ТЭ, не имеет достоверных корреляционных связей с фертильностью и/или паритетом пациенток.

При этом анализ гинекологического анамнеза данной группы пациенток показал высокую частоту встречаемости у пациенток с ТЭ наружного генитального эндометриоза (табл. 3).

Так, наружный генитальный эндометриоз был выявлен у 26 (50,0%) пациенток с ТЭ. В то же время частота встречаемости остальных заболеваний не превышала 25%.

Жалобы пациенток с ТЭ были достаточно разнообразны (табл. 4). Единственное, что их объединяло, – четкая связь начала проявлений с наступлением

Таблица 3. Встречаемость гинекологической патологии у пациенток с ТЭ

Патология	Абс. (%)
Наружный генитальный эндометриоз	27 (50,0)
Аденомиоз	9 (16,7)
Миома матки	13 (24,1)
Воспалительные заболевания органов малого таза	9 (16,7)
Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников	6 (11,1)

Таблица 4. Структура жалоб пациенток с ТЭ

Характер жалобы	Абс. (%)
Боль и/или дискомфорт в области грудной клетки	36 (66,7)
Сухой кашель	31 (57,4)
Одышка при физической нагрузке	17 (31,5)
Кровохарканье	11 (20,4)
Приступообразный кашель	9 (16,7)

менструации. В этом наши наблюдения подтверждают данные литературы.

Наиболее частой жалобой были боль и/или дискомфорт в области грудной клетки. На втором месте по частоте встречаемости – сухой кашель. Кровохарканье, которое в литературе, как правило, связывают с ТЭ, по нашим данным, встречалось относительно редко. Интересно, что ни одна из обследованных женщин не курила.

Клинические диагнозы, с которыми пациентки поступали в отделение торакальной хирургии или пульмонологии, также не отличались разнообразием. В подавляющем большинстве случаев (44 (81,5%) наблюдения) в качестве клинического диагноза при поступлении фигурировал спонтанный пневмоторакс. Причем в 37 (84,1%) случаях это был рецидивирующий КП, в семи (15,9%) – впервые возникший. У четырех (13,0%) пациенток наблюдалось рецидивирующее легочное кровотечение, у трех (5,6%) – буллезная эмфизема легких, причем у одной из них – рецидивирующая. В трех (5,6%) случаях обострение бронхиальной астмы ассоциировалось с началом менструации.

Обращает на себя внимание тот факт, что в подавляющем большинстве наблюдений (45 (83,3%)) имели место рецидивирующие процессы с рецидивами, приходящимися на период менструации. При этом, как и по данным литературы, пневмоторакс носил преимущественно, но не исключительно правосторонний характер. Из 44 спонтанных пневмотораксов 35 (79,5%) имели правосторонний характер и только девять (20,5%) – левосторонний.

Необходимо отметить, что 16 (36,4%) из 44 пациенток с рецидивирующим пневмотораксом в качестве провоцирующего рецидивы фактора называли снижение



Рис. 1. Торакоскопия: слева – правый купол диафрагмы со сквозными перфорациями в брюшную полость после многократного отторжения эндометриoidных очагов



Рис. 2. Торакоскопия: слева – правый купол диафрагмы (сухожильная и мышечная часть). В сухожильной части, под плеврой две эндометриoidные гетеротопии



Рис. 3. Эндометриоз диафрагмы со стороны брюшной полости

массы тела. Между тем стабильная масса тела или незначительное ее увеличение способствовали, по мнению пациенток, возникновению ремиссии. Однако данная закономерность требует дальнейшего изучения. Хирургическому лечению были подвергнуты 37 (68,5%) пациенток. Торакоскопия проведена 30 пациенткам (68,2% случаев спонтанного пневмоторакса, или 55,6% всех наблюдений). В четырех случаях осуществлено дренирование плевральной полости слева без торакоскопии. В трех случаях рецидивирующего легочного кровотечения выполнена видеобронхоскопия.

В 16 (53,3%) случаях при проведении торакоскопии в области сухожильного центра диафрагмы выявлены множественные сквозные перфорационные отверстия, в трех случаях достигавшие 4–5 мм в диаметре (рис. 1). Подобные дефекты, согласно данным литературы, рассматриваются как косвенные признаки ТЭ [38]. При этом образования, визуализируемые как типичные эндометриoidные гетеротопии, обнаружены только в пяти (16,7%) случаях (рис. 2 и 3). Это можно рассматривать как косвенное свидетельство в пользу гипотезы о перитонеальном генезе перфораций диафрагмы [2].

Гистологически верифицировать ТЭ на основании исследования материала, полученного в ходе оперативных вмешательств, удалось у 17 (45,9%) пациенток (31,5% всех наблюдений). Подтверждение тому – высказывание Л.В. Адамян и соавт. о том, что эндометриоз легких, плевры и диафрагмы – явление трудно верифицируемое [10]. Вероятное улучшение диагностических возможностей может быть связано с исследованием продукции клеточных регуляторов, демонстрирующих достаточно характерные нарушения при эндометриозе яичников [39, 40].

В начале исследования (2008–2009 гг.) для профилактики рецидивов обострения ТЭ двум пациенткам назначили комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в контрацептивном режиме. У одной из них на фоне применения КОК случился рецидив спонтанного пневмоторакса. Кроме того, у одной пациентки первый эпизод рецидивирующего спонтанного пневмоторакса произошел на фоне длительного (более года) использования КОК. В связи с этим от назначения КОК для профилактики рецидивов обострения ТЭ было решено отказаться.

Для профилактики рецидивов обострения ТЭ 29 пациенткам назначили прием агонистов гонадолиберина в течение шести месяцев. Глубина катамнеза – до трех лет. Рецидивы обострения ТЭ зафиксированы в четырех (13,8%) случаях. С целью поддержания длительной ремиссии по окончании курса агонистов гонадолиберина может быть назначен диеногест в дозе 2 мг/сут непрерывно [29, 41]. Мы использовали данную схему у семи пациенток. Глубина катамнеза – 18 месяцев. Рецидивов не зафиксировано.

Выводы по второму этапу исследования

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

1. С одной стороны, ТЭ является достаточно грозным патологическим состоянием, которое нередко встре-



чается в практике торакальных хирургов и акушер-гинекологов, с другой – верификация диагноза затруднительна.

2. Наиболее частой жалобой пациенток с ТЭ является боль и/или дискомфорт в области грудной клетки,

основным симптомом – рецидивирующий спонтанный, чаще правосторонний, пневмоторакс.

3. Использование агонистов гонадолиберина в сочетании с диеногестом для профилактики рецидивов обострения ТЭ дает обнадеживающие результаты. ❀

Литература

1. Адамян Л.В., Сонова М.М., Тихонова Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011; 17 (6): 78–81.
2. Баскаков В.П. Эндометриозы. Л.: Медицина, 1966.
3. Двораковская И.В., Печеникова В.А., Ариэль Б.М. и др. Легочный эндометриоз как одна из форм эндометриозной болезни. Пульмонология. 2016; 26 (4): 459–465.
4. Rousset P, Gregory J, Rousset-Jablonski C., et al. MR diagnosis of diaphragmatic endometriosis. Eur. Radiol. 2016; 26 (11): 3968–3977.
5. Flieder D.V., Moran C.A., Travis W.D., et al. Pleuro-pulmonary endometriosis and pulmonary ectopic deciduosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. Hum. Pathol. 1998; 29 (12): 1495–1503.
6. Alifano M., Trisolini R., Cancellieri A., Regnard J.F. Thoracic endometriosis: current knowledge. Ann. Thorac. Surg. 2006; 81 (2): 761–769.
7. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: современные аспекты. М.: МИА, 2008.
8. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. СПб.: Изд-во Н-Л, 2002.
9. Давыдов А.И., Таирова М.Б., Михалева Л.М. и др. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (2): 117–124.
10. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М., 2020.
11. Elia S., Felice L.D., Varvaras D., et al. Catamenial pneumothorax due to solitary localization of diaphragmatic endometriosis. Int. J. Surg. Case Rep. 2015; 12: 19–22.
12. Линде В.А., Татарова Н.А. Эндометриозы. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2010.
13. Kinke K., Frei K.A., Balleyguier C., Chapron Ch. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. Eur. Radiol. 2006; 16 (2): 285–298.
14. Яблонский П.К., Пичуров А.А., Оржешковский О.В. и др. Особенности спонтанного пневмоторакса у женщин. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014; 173 (6): 89–95.
15. Карселадзе А.И., Козаченко В.П., Кузнецов В.В. и др. Трофобластические опухоли. Методические рекомендации Минздрава России. М., 2017.
16. Пичуров А.А., Оржешковский О.В., Двораковская И.В. и др. Внутрилегочной эндометриоз – редкая патология в торакальной хирургии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2014; 173 (1): 26–29.
17. Narula N., Ngu S., Avula A., et al. Left-sided catamenial pneumothorax: a rare clinical entity. Cureus. 2018; 10 (5): e2567.
18. Visouli A.N., Darwiche K., Mpakas A., et al. Catamenial pneumothorax: a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature. J. Thorac. Dis. 2012; 4 (Suppl. 1): 17–31.
19. Воскресенский О.В., Смоляр А.Н., Дамиров М.М. и др. Торакальный эндометриоз и катамениальный пневмоторакс. Хирургия. 2014; 10: 4–9.
20. Alifano M., Jablonski C., Kadiri H., et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendo-metriosi-related pneumothorax referred for surgery. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2007; 176 (10): 1048–1053.
21. Korom S., Canyurt H., Missbach A., et al. Catamenial pneumothorax revisited: clinical approach and systematic review of the literature. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2004; 128 (4): 502–508.
22. Channabasavaiah A.D., Joseph J.V. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. Medicine (Baltimore). 2010; 89 (3): 183–188.
23. Nakamura H., Konishiike J., Sugamura A., Takeno Y. Epidemiology of spontaneous pneumothorax in women. Chest. 1986; 89 (3): 378–382.
24. Maurer E.R., Schaal J.A., Mendez F.L.Jr. Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of the diaphragm. JAMA. 1958; 168 (15): 2013–2014.
25. Bagan P., Le Pimpec Barthes F., Assouad J., et al. Catamenial pneumothorax: retrospective study of surgical treatment. Ann. Thorac. Surg. 2003; 75 (2): 378–381.
26. Peikert T., Gillespie D.J., Cassivi S.D. Catamenial pneumothorax case report. Mayo Clin. Proc. 2005; 80 (5): 677–680.
27. Huang H., Li C., Zarogoulidis P., et al. Endometriosis of the lung: report of a case and literature review. Eur. J. Med. Res. 2013; 18 (1): 13–17.
28. Hany H.E., Aly S.H., Mohammed H.M., et al. Is hormonal manipulation after surgical treatment of catamenial pneumothorax effective in reducing the rate of recurrence? A systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2022; 278 (1): 141–147.

29. Lalani S., Black A., Hodge M.C., et al. Dienogest therapy as a treatment for catamenial pneumothorax: case report and review of hormonal options. J. Obstet. Gynecol. Canada. 2017; 39 (9): 764–768.
30. Адамян Л.В., Логинова О.Н., Сонова М.М., Арсланян К.Н. Антиоксидантная защита у больных наружным генитальным эндометриозом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 3: 18–21.
31. Афанасьева Г.А., Чеснокова Е.Ю. О патогенетической взаимосвязи изменений цитокинового статуса и развития эндотелиальной дисфункции при эндометриозе. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016; 11: 1584–1586.
32. Okoth K., Wang J., Zemedikun D., et al. Risk of cardiovascular outcomes among women with endometriosis in the United Kingdom: a retrospective matched cohort study. BJOG. 2021; 128 (10): 1598–1609.
33. Wu M.Y., Chao K.H., Yang J.H., et al. Nitric oxide synthesis is increased in the endometrial tissue of women with endometriosis. Hum. Reprod. 2003; 18 (12): 2668–2671.
34. Назаренко М.С., Боткина О.Ю., Пузырев В.П. Полиморфные варианты гена эндотелиальной синтазы оксида азота и риск невынашивания беременности. Молекулярная медицина. 2012; 4: 58–61.
35. Okhionkramwonyi O., Okonta P.I., Okoacha I., Idogun S. Nitric oxide in infertile females in the Niger-delta region of Nigeria. Niger. J. Clin. Pract. 2021; 24 (7): 1022–1027.
36. Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С., Калугина А.С. Бесплодие при эндометриозе. Патогенетические аспекты / Эндометриоз: патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 215–237.
37. Зинчук В.В., Жадько Д.Д. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы монооксида азота. Часть 2. Полиморфные варианты T786C, 4A/V. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 15 (3): 267–274.
38. Berqqvist A.B. Different types of extragenital endometriosis: a review. Gynecol. Endocrinol. 1993; 7: 207–221.
39. Линде В.А., Ермолова Н.В., Друккер Н.А. и др. Эндометриоз яичников. СПб.: Фолиант, 2015.
40. Беженарь В.Ф., Кузьмина Н.С., Калугина А.С. Эндометриоз яичников / Эндометриоз: патогенез, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 178–188.
41. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Дубровина С.О. и др. Пролонгированный циклический и непрерывный режимы применения дидрогестерона эффективны для уменьшения хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом: результаты исследования «Орхидея». Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021; 9 (4): 6–18.

Clinical and Pathogenetic Aspects of Thoracic Endometriosis

V.F. Bezhenar, PhD, Prof.¹, V.A. Linde, PhD, Prof.¹, N.Yu. Krylova, PhD², Ye.A. Ivanova², A.A. Pichurov, PhD², B.V. Arakelyan, PhD, Prof.¹, A.N. Plekhanov, PhD, Prof.¹, A.Yu. Lyogonkaya²

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University

² City Multidisciplinary Hospital № 2, St. Petersburg

Contact person: Vitaly F. Bezhenar, bez-vitaly@yandex.ru

Thoracic endometriosis is a rare pathology that significantly affects the quality of life of women. The pathogenesis of endometriosis continues to be intensively studied. One of the latest achievements in its study is the identification of oxidative stress as an active link in the development of a pathological condition. The nitric oxide molecule is a free radical and, as a result, an important component of oxidative processes. Violation of its metabolism makes a significant contribution to the occurrence of oxidative stress. The NOS3 endothelial synthase gene controls nitric oxide metabolism. We have studied the polymorphism of the NOS3 endothelial synthase gene at points 786 T/C and 894 G/T. The data obtained indicate the active participation of the NOS3 endothelial synthase gene at points 786 T/C and 894 G/T in the pathogenesis of various forms of endometriosis.

The difficulties of diagnosing and treating this disease at the present stage are not least due to the fact that the problem of thoracic endometriosis is at the junction of the specialties of obstetrics-gynecology and thoracic surgery, which in other situations practically do not intersect. Our observations make it possible to consider thoracic endometriosis as a pathological process that is not associated with fertility and parity of patients. At the same time, thoracic endometriosis is most likely associated with genital endometriosis, which has a negative impact on fertility. The most common complaints of patients with thoracic endometriosis are pain and discomfort in the chest area associated with menstruation and dry cough. Histological verification of the disease is difficult. A promising method for preventing exacerbations of the disease is the combined prescription of aGnRG and dienogest.

Keywords: respiratory endometriosis, thoracic endometriosis, catamenial pneumothorax, fertility, genital endometriosis, aGnRG, dienogest



**29 ноября –
1 декабря 2023**

Рэдиссон Славянская
Гостиница и Деловой Центр
Москва, площадь Европы, 2

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС

АНЕСТЕЗИЯ И РЕАНИМАЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И НЕОНАТОЛОГИИ



Ежегодно конгресс собирает на одной площадке специалистов, которых объединяет общая цель – повысить качество оказываемой помощи беременным женщинам, новорожденным и глубоко недоношенным детям.

Междисциплинарная научная программа традиционно охватит широкий спектр актуальных теоретических и практических вопросов, стоящих перед анестезиологами-реаниматологами, неонатологами, акушерами-гинекологами, трансфузиологами, заведующими отделениями и руководителями учреждений родовспоможения, перинатальных центров, организаторами здравоохранения и другими специалистами, работающими в области перинатальной медицины.



Параллельно научной программе в дни проведения конгресса пройдет выставка ведущих отечественных и зарубежных компаний, на которой участники смогут ознакомиться с современным оборудованием, фармпрепаратами для работы врачей-анестезиологов и неонатологов, а также с профессиональной литературой ведущих медицинских издательств.

* Заявка по мероприятию представлена в Комиссию по оценке соответствия учебных мероприятий и материалов для непрерывного медицинского образования (НМО).



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент»
+7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru



Подробная информация
и регистрация

Роль плацентарных белков в развитии преэклампсии у беременных с метаболическими нарушениями

С.Г. Цахилова, д.м.н., проф., Ю.В. Степанова, Е.С. Ляшко, д.м.н., проф.,
Н. Сакварелидзе, к.м.н., Н.В. Ниязова, д.м.н., С.Д. Османова, Д.А. Казарян

Адрес для переписки: Светлана Григорьевна Цахилова, tsakhilovas@mail.ru

Для цитирования: Цахилова С.Г., Степанова Ю.В., Ляшко Е.С. и др. Роль плацентарных белков в развитии преэклампсии у беременных с метаболическими нарушениями. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 20–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-20-24

Преэклампсия относится к многофакторным заболеваниям, приводящим к полиорганным расстройствам. В основе таких расстройств лежит дисфункция как материнских, так и плацентарных сосудов. На современном этапе актуальным остается изучение состояния системы фетоплацентарного гемостаза при физиологической и патологической беременности. Осложнения гестации развиваются вследствие нарушений метаболизма в плаценте. Важную роль в поддержании функции фетоплацентарного комплекса играют специфические плацентарные белки.

Ключевые слова: преэклампсия, гестационный сахарный диабет, ожирение, адипонектин, трофобластический бета-1-гликопротеин

Преэклампсия (ПЭ) относится к сложным акушерским синдромам, приводящим к повышенному риску серьезной заболеваемости и смертности матери и плода/новорожденного, а в долгосрочной перспективе – к повышенному риску развития у них сердечно-сосудистых, метаболических и почечных заболеваний [1–3].

Несмотря на то что эклампсия впервые была описана в IV в. до нашей эры, а клинические признаки ПЭ – около 200 лет назад, патофизиология ПЭ остается недостаточно изученной, что ограничивает терапевтические вмешательства. Согласно одной из общепринятых теорий, а именно двухэтапной модели, неадекватная инвазия трофобласта способствует неглубокой плацентации и дальнейшему ухудшению маточно-плацентарной перфузии (стадия I). Как следствие – возникновение распространенной эндотелиальной дисфункции и системных клинических проявлений (стадия II) [3–5].

Традиционная парадигма заключается в том, что ПЭ обусловлена исключительно плацентарной дисфункцией. Однако не все случаи плацентарной дисфункции приводят к возникновению синдрома ПЭ, равно как дисфункция плаценты (нарушенные доплеровские индексы маточной артерии, низкая масса тела при рождении, аномальная гистология) не всегда

присутствует при ПЭ [6]. Таким образом, гетерогенность, наблюдаемая при ПЭ, не объясняется только плацентарной дисфункцией.

За последние 30 лет знания о патофизиологии ПЭ существенно расширились. Сегодня имеются убедительные доказательства, подтверждающие двойную этиологию ПЭ, связанную не только с плацентарным нарушением, но и с патологией матери [7]. Современные исследования свидетельствуют о том, что ПЭ целесообразно рассматривать как следствие внешних и внутренних факторов [8].

Патологическая плацентация из-за отсутствия трансформации спиральных артерий, предрасполагающая к плацентарным поражениям материнской сосудистой мальперфузии, считается внешней причиной, приводящей к раннему началу ПЭ. Позднее начало ПЭ связывают с внутренней патологией матери, когда рост плаценты достигает своего предела. При этом происходит переполнение микроворсинок плаценты, нарушается перфузия и повышается окислительный стресс [4, 9, 10]. Обе формы представляют собой дисфункцию плаценты (стадия I) до развития ее клинических признаков (стадия II), но причины неправильной перфузии плаценты, время ее развития, материнские и перинатальные исходы существенно различаются [5, 7].



Отмечается неоднородность ПЭ, а время начала заболевания является одним из важных показателей его тяжести. Вероятно, этиология заболевания и научные исследования должны относиться к двум подтипам ПЭ как к отдельным субъектам с этиологической и прогностической точек зрения.

Основная задача акушерства – прогнозирование и профилактика ПЭ. В последнее время возрос интерес к прогностическим биомаркерам ПЭ, которые отражают патофизиологию патологического процесса и служат мощным инструментом прогнозирования, диагностики и мониторинга ПЭ [5, 11]. Наибольшую клиническую ценность представляют высокие скрининговые тесты для выявления женщин с высоким риском развития заболевания или уже имеющейся патологией, позволяющие стратифицировать риски для дальнейшего лечения. При ПЭ такие тесты призваны помочь определить женщин, у которых усиленное клиническое наблюдение и тщательный расчет времени родов будут эффективны, и наоборот – выявить пациенток с низким уровнем риска, у которых сокращение дородового наблюдения будет безопасно. Подобно предсказанию погоды, скрининговые тесты на ПЭ обычно эффективнее работают ближе к развитию заболевания [12–14]. Окно между стадиями I и II развития ПЭ обеспечивает оптимальную возможность прогнозирования в течение субклинической фазы [15].

За последнее десятилетие были разработаны и интегрированы в клиническую практику два скрининговых теста. Во-первых, скрининг-тест первого триместра, позволяющий выявлять женщин с риском развития ранней ПЭ. Второй тест применяется на более поздних сроках беременности при клинической неопределенности в отношении ПЭ – она уже установлена или имеется риск ее развития. Второй тест высоко точен для исключения развития ПЭ в течение следующей недели (высокая отрицательная прогностическая ценность) и умеренно точен для прогнозирования развития ПЭ (положительная прогностическая ценность) [10, 16].

Разработан и утвержден новый алгоритм скрининга первого триместра для прогнозирования преждевременной ПЭ. Алгоритм позволяет выявлять 82% случаев заболевания, что вдвое выше показателя, получаемого с использованием клинических факторов в соответствии с рекомендациями NICE [15–17].

ПЭ с ранним началом, возникающая на сроке менее 34 недель, осложняет только 0,38% беременностей. ПЭ с поздним началом встречается в семь раз чаще [2, 10]. Необходимо отметить, что ПЭ с поздним началом может быть тяжелой и вносить значительный вклад в глобальную материнскую и перинатальную смертность и заболеваемость. Этот тест не прогнозирует и не предотвращает большинства случаев ПЭ. Это означает, что поиск прогностических, диагностических и терапевтических подходов к снижению бремени ПЭ, возникающей на более поздних сроках беременности, не утрачивает актуальности [13].

Нет единого мнения о влиянии гестационного сахарного диабета (ГСД) на ПЭ с ранним или поздним началом [18]. Остается дискуссионным вопрос, зависит ли

ГСД от ПЭ или он возникает под воздействием общих факторов риска, особенно ожирения.

Гипергликемия способна вызывать воспаление и аутофагию трофобласта, ингибировать миграцию и инвазию трофобласта [18–20].

Патофизиологические изменения при ожирении и ГСД имеют много общего, но ожирение связано с более сильным окислительным стрессом и воспалением, включая дисбаланс жировых факторов, обусловленных возникновением ПЭ [21].

В большинстве исследований показано, что ГСД независимо связан с ПЭ при одноплодной беременности, а индекс массы тела (ИМТ) до беременности и уровень глюкозы в крови тесно связаны с возникновением ПЭ.

Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину, вызванные ожирением до беременности, объясняются миграцией цитотрофобласта и уменьшением ремоделирования маточных спиральных артерий, что с большей вероятностью приводит к плацентарной ишемии [17, 19].

Гипергликемия ингибирует миграцию и инвазию трофобласта, вызывает воспаление трофобласта и аутофагию, что может привести к дефициту ремоделирования спиральных артерий матки. Увеличение воспалительных факторов еще больше усугубляет повреждение эндотелия сосудов. Со временем появляются клинические симптомы ПЭ, в том числе артериальная гипертензия и полиорганное поражение. Ожирение усугубляет все пути, влияющие на развитие ПЭ [16, 19, 20, 22, 23].

Исследователи изучали несколько биохимических маркеров для прогнозирования развития ГСД и тромбоемболии легочной артерии. Показано, что С-реактивный белок, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин 6 и натрийуретические пептиды типа В являются распространенными прогностическими маркерами, но ни один из них не используется в качестве практического клинического маркера. Сывороточный sFlt1/плацентарный фактор роста – достоверный маркер прогнозирования и диагностики ПЭ [12, 17, 24–26]. Он также значительно повышен в крови у женщин с ГСД, осложненным ПЭ. Однако вопрос, можно ли с помощью указанного фактора выявить вероятность развития ПЭ у женщин с ГСД на ранней стадии беременности, требует дальнейшего изучения.

Таким образом, не существует практических маркеров прогнозирования возникновения ПЭ у женщин с ГСД. Необходимы дополнительные исследования патофизиологии ГСД и ПЭ. Понимание патофизиологического механизма ГСД, влияющего на возникновение ПЭ, позволит определить эффективные маркеры и профилактические меры [14, 18, 19, 22].

Особого внимания заслуживает ожирение во время беременности. Гестационная прибавка в весе – широко используемый показатель оценки питания женщины во время беременности. Чрезмерная прибавка в весе в третьем триместре является фактором риска тяжелой ПЭ и кесарева сечения [27–29]. Распространенность ожирения среди беременных колеблется от 1,8 до 25,3%.

Такие женщины составляют группу риска по развитию ПЭ, эклампсии, ГСД, младенческой смерти.

Обычно беременность сопровождается увеличением веса, жировой ткани, резистентностью к инсулину. Клетки жировой ткани – адипоциты участвуют в регуляции энергообмена через секрецию специальных белков – адипокинов. К ним, в частности, относятся лептин, резистин, адипонектин, секретируемые плацентой. Адипонектин играет значительную роль в развитии нормальной беременности и гестационных осложнений. Белок является регулятором миграции и имплантации трофобласта и его дифференциации, синтезируется в плаценте. Но при ПЭ его уровень в плазме крови снижается. Подобное снижение у пациенток при ожирении способствует формированию ГСД. Низкий уровень адипонектина тесно связан с началом ГСД. Зависимость от материнской массы тела до беременности не прослеживается. Беременность сопровождается функциональными и метаболическими изменениями в гомеостазе матери и плода, а также в плаценте [23, 30]. На современном этапе актуальным остается изучение состояния системы фетоплацентарного гемостаза при физиологической и патологической беременности. Течение беременности зависит от метаболической полноценности плаценты. Осложнения гестации развиваются на фоне нарушений метаболизма в плаценте. Важную роль в функции фетоплацентарного комплекса играют специфические плацентарные белки [31].

Трофобластический бета-1-гликопротеин (ТБГ) – маркер плодовой части плаценты, участвующий в формировании иммунологической толерантности во время гестации [32]. ТБГ обеспечивает биологическую защиту фетоплацентарной системы и создает условия для адекватного формирования плода.

Материнскую часть плаценты представляет плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ). Производство ПАМГ децидуальным эндометрием необходимо для благоприятной имплантации и плацентации [33].

Цель исследования – изучить функцию фетоплацентарного комплекса и метаболические нарушения у беременных с ПЭ.

Материал и методы

В исследовании участвовали 90 беременных во втором и третьем триместрах. Возраст женщин составил 22–35 лет (средний возраст – $26,1 \pm 0,5$ года).

Обследованные были распределены на две сопоставимые по возрасту группы. В первую (основную) вошли 60 беременных с умеренной ПЭ, во вторую (контрольную) – 30 пациенток с физиологически протекавшей беременностью.

Пациентки первой группы были разделены на две подгруппы:

- Ia – 25 (41,67%) беременных с умеренной ПЭ;
- Ib – 35 (58,33%) беременных с умеренной ПЭ и ГСД.

У беременных изучали роль избыточной массы тела в развитии ПЭ и ГСД. ИМТ вычисляли по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

В ходе исследования анализировали содержание ПАМГ и ТБГ.

Уровни всех исследуемых гормонов определяли в сыворотке крови беременных на сроке гестации 34–38,6 недели с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (ООО «Диатек-ЭМ»). Концентрацию адипонектина в сыворотке крови беременных выявляли методом ИФА по принципу «сэндвича» на 96-луночных полистирольных пластинах (Сеул, Корея) на сроке гестации 28–30 недель.

Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, при повышении уровня гликемии натощак в плазме венозной крови более $7,0$ ммоль/л и через два часа после проведения перорального глюкозотолерантного теста с 75 г безводной глюкозы свыше $7,8$ ммоль/л устанавливается диагноз ГСД. В соответствии с данными анамнеза и оценкой факторов риска, ГСД удается диагностировать только в 50% случаев.

Достоверность различий между средними величинами параметров определяли на основании Т-критерия Стьюдента. Для независимых и малых выборок использовали критерий U (непараметрический критерий Манна – Уитни), для сравнения относительных величин – критерий F (точный критерий Фишера).

Статистически достоверными считались различия при вероятности ошибки выдвигаемой гипотезы (p) менее 5%.

Результаты

Эффективность перинатальной охраны плода связана с функциональной оценкой состояния фетоплацентарного комплекса. Плацента – орган, отвечающий за развитие плода и здоровье ребенка.

У пациенток с физиологически протекавшей беременностью содержание ПАМГ-1 в сыворотке крови составило $30,1 \pm 9,88$ г/мл на сроке 25–29 недель и $28,26 \pm 3,11$ г/мл на сроке 36–38,6 недели. У обследованных подгруппы Ia (умеренная ПЭ) уровень эндометриального белка ПАМГ-1 был повышен по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы – $42,79 \pm 8,6$ нг/мл на сроке 25–29 недель и $58,9 \pm 51$ нг/мл на сроке 36–38,6 недели ($p < 0,05$).

В подгруппе Ib (ПЭ и ГСД) зафиксировано достоверное увеличение ПАМГ-1 – $44,5 \pm 7,6$ нг/мл на сроке 25–29 недель ($p < 0,05$) и $53,6 \pm 4,5$ нг/мл на сроке 36–38,6 недели. Сравнительный анализ содержания ПАМГ-1 показал его достоверное повышение у беременных основной группы по сравнению с пациентками контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют о влиянии ПЭ и ГСД на функцию плаценты при высоком уровне ПАМГ-1 в сыворотке крови беременных.

Эндометриальный белок ПАМГ-1 участвует не только в патогенезе нарушений функций фетоплацентарного комплекса, но и в развитии ГСД и ПЭ поздних форм, поэтому его можно считать маркером осложнений.

При определении содержания ТБГ в сыворотке крови зарегистрировано изменение уровня секреции белка, что позволило оценить функцию фетоплацентарного кровотока.

При нормально протекавшей беременности в сыворотке крови содержание ТБГ на сроке 25–29 недель состави-



ло $246,3 \pm 15,1$ мкг/мл, на сроке 36–38,6 недели – $440,2 \pm 12,2$ мкг/мл ($p < 0,05$). Как видим, быстрый рост ТБГ отмечался до 38–39 недель, затем, перед родами, снижался до $350,0 \pm 11,2$ мкг/мл. У беременных с ПЭ зафиксировано недостоверное повышение содержания ТБГ на сроке 25–29 недель – до $266,5 \pm 16,2$ мкг/мл по сравнению с пациентками контрольной группы ($p > 0,05$). Тем не менее на сроке 36–38,6 недели гестации отмечалось достоверное снижение белка до $161,05 \pm 4,5$ мкг/мл по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Снижение функции ТБГ на поздних сроках гестации у беременных с ПЭ позволяет говорить о ТБГ как надежном маркере развития ПЭ поздней формы.

Концентрация ТБГ в сыворотке крови на сроке 25–29 недель была недостоверно снижена – до $216,1 \pm 10,1$ мкг/мл ($p > 0,05$), а на сроке 36–39 недель наблюдалось ее достоверное уменьшение – до $159,02 \pm 12,3$ мкг/мл ($p < 0,05$).

Таким образом, при развитии ПЭ, а также при ПЭ в сочетании с ГСД нарушается функция фетоплацентарного комплекса. Снижение уровня ТБГ в материнском кровотоке во втором и третьем триместрах беременности – прогностический признак развития материнской перинатальной заболеваемости.

Наиболее диагностически значимыми предикторами поздней формы ПЭ являются ПАМГ и ТБГ.

Особое значение в патогенезе ПЭ и ГСД имеют адипокины, в частности адипонектин – за счет регуляции плацентарного ангиогенеза и в отсутствие адекватной инвазии трофобласта.

Концентрация адипонектина в плазме крови беременных с ПЭ на фоне избыточной массы тела составила $6,5$ мкг/мл на сроке 25–29 недель, в контрольной группе – $9,89$ мкг/мл ($p < 0,05$). Низкий уровень адипонекти-

на приводит к развитию ГСД. При этом, как уже отмечалось, масса тела до беременности значения не имеет. На сроке гестации 36–38,6 недели у пациенток основной группы концентрация адипонектина снизилась и составила $5,81$ мкг/мл по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$).

В подгруппе ПЭ и ГСД на сроке 25–29 недель уровень адипонектина составил $6,12$ мкг/мл ($p < 0,05$), на сроке 36–38,6 недели – $5,62$ мкг/мл ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ результатов исследования в обеих группах плацентарных белков и адипонектина не показал значимых различий.

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что низкие концентрации адипонектина в сыворотке крови связаны с метаболическими нарушениями. Это свидетельствует о роли адипонектина в патогенезе ПЭ и ГСД, особенно ПЭ на фоне избыточной массы тела.

Заключение

При анализе продукции эндометриальных белков ПАМГ и ТБГ во втором и третьем триместрах у пациенток с ПЭ поздней формы установлено, что изменение соотношений этих белков в сыворотке крови указывает на неблагоприятное течение беременности, развитие плацентарной недостаточности.

Снижение содержания адипонектина в сыворотке крови у беременных с ПЭ и избыточной массой тела во втором и третьем триместрах ассоциируется с вероятностью развития ГСД. Концентрация адипонектина менее $8,9$ мкг/мл в 3,3 раза повышает риск развития ГСД. Плацентарные эндометриальные белки ПАМГ и ТБГ, а также гормоны жировой ткани, адипонектин служат маркерами развития ПЭ поздней формы.

Литература

1. Liu N., Guo Y.-N., Gong L.-K., Wang B.-S. Advances in biomarker development and potential application for preeclampsia based on pathogenesis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* X. 2021; 9: 100119.
2. Amaral L.M., Wallace K., Owens M., LaMarca B. Pathophysiology and current clinical management of preeclampsia. *Curr. Hypertens. Rep.* 2017; 19 (8): 61.
3. Roberts J.M., Hubel C.A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009; 30 (Suppl A): S32–S37.
4. Ridder A., Giorgione V., Khalil A., Thilaganathan B. Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20: 3263.
5. Ходжаева З.С., Холин А.М., Вихляева Е.М. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика. *Акушерство и гинекология.* 2013; 10: 4–11.
6. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018; 13: 291–310.
7. Roberts J.M., Rich-Edwards J.W., McElrath T.F., et al. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension.* 2021; 77: 1430–1441.
8. Vatish M., Powys V.R., Cerdeira A.S. Novel therapeutic and diagnostic approaches for preeclampsia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2023; 32 (2): 124–133.
9. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (5): 437–456.
10. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2013; 209 (544): e1–e12.
11. Sun C.J., Li L., Li X.Y., et al. Associations of polymorphisms of CYP2D6 and CYP2C9 with early onset severe pre-eclampsia and response to labetalol therapy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298 (1): 125–132.
12. Zeisler H., Llorba E., Chantraine F., et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (1): 13–22.

13. Stubert J., Ullmann S., Dieterich M., et al. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J. Perinat. Med.* 2014; 42 (5): 617–627.
14. Lappas M., Hiden U., Desoye G., et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 2011; 15 (12): 3061–3100.
15. Chaemsaihong P., Sahota D.S., Poon L.C. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2022; 226 (2S): S1071–S1097.e2.
16. Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A., et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018; 51 (6): 743–750.
17. Lopez-Jaramillo P., Barajas J., Rueda-Quijano S.M., et al. Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1838.
18. Yang Y., Wu N. Gestational diabetes mellitus and preeclampsia: correlation and influencing factors. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 831297.
19. Heim K.R., Mulla M.J., Potter J.A., et al. Excess glucose induce trophoblast inflammation and limit cell migration through HMGB1 activation of Toll-Like receptor 4. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018; 80 (5): e13044.
20. Ji L., Chen Z., Xu Y., et al. Systematic characterization of autophagy in gestational diabetes mellitus. *Endocrinology.* 2017; 158 (8): 2522–2532.
21. Zehravi M., Maqbool M., Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int. J. Adolesc. Med. Health.* 2021; 33 (6): 339–345.
22. Kapustin R., Chepanov S., Kopteeva E., Arzhanova O. Maternal serum nitrotyrosine, 8-isoprostane and total antioxidant capacity levels in pre-gestational or gestational diabetes mellitus. *Gynecol. Endocrinol.* 2020; 36 (sup 1): 36–42.
23. Cao Y., Tao L., Yuan Y., et al. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009; 46 (3): 413–419.
24. Townsend R., Khalil A., Premakumar Y., et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019; 54 (1): 16–27.
25. Omazic J., Viljetic B., Ivic V., et al. Early markers of gestational diabetes mellitus: what we know and which way forward? *Biochem. Med.* 2021; 31 (3): 030502.
26. Agrawal S., Cerdeira A.S., Redman C., Vatish M. Meta-analysis and systematic review to assess the role of soluble FMS-like tyrosine kinase-1 and placenta growth factor ratio in prediction of preeclampsia: the SaPPPhirE study. *Hypertension.* 2018; 71 (2): 306–316.
27. Simko M., Totka A., Vondrova D., et al. Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with pregnancy complications and perinatal conditions. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (10): 1751.
28. Lewandowska M., Wieckowska B., Sajdak S. Pre-pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (6): 1980.
29. Zhang X., Xiao Y. The association between trimester-specific weight gain and severe preeclampsia/adverse perinatal outcome in gestational diabetes mellitus complicated by preeclampsia: a retrospective case study. *Diabetes Ther.* 2019; 10 (2): 725–734.
30. Fasshauer M., Blüher M., Stumvoll M., et al. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2007; 66 (3): 434–439.
31. Chaddha V., Viero S., Huppertz B., Kingdom J.C. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *J. Semin. Fetal Neonatal. Med.* 2004; 9 (5): 357–369.
32. Бахмач В.О., Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. и др. Изменения матки и шейки матки во время беременности и накануне родов (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2011; 7 (2): 396–400.
33. Камышников В.С. Белки беременности, отражающие состояние плаценты. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* 2016; 5 (2): 283–295.

The Role of Placental Proteins in the Development of Preeclampsia in Pregnant Women with Metabolic Disorders

S.G. Tsakhilova, PhD, Prof., Yu.V. Stepanova, Ye.S. Lyashko, PhD, Prof., N. Sakvarelidze, PhD, N.V. Niyazova, PhD, S.D. Osmanova, D.A. Kazaryan

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Svetlana G. Tsakhilova, tsakhilovas@mail.ru

Preeclampsia refers to multifactorial diseases that lead to multiple organ disorders. The disorders are based on dysfunctions of both maternal and placental vessels. At the present stage, the study of the state of the fetoplacental hemostasis system in physiological and pathological pregnancy remains relevant. Complications of gestation develop due to metabolic disorders in the placenta. Specific placental proteins play an important role in the function of the fetoplacental complex.

Keywords: *preeclampsia, gestational diabetes mellitus, obesity, adiponectin, trophoblastic beta-1-glycoprotein*

Зависимость биохимических показателей крови беременных и веса новорожденных от количества глюкозы в крови матери

О.С. Ананьина, Т.В. Табельская

Адрес для переписки: Ольга Сергеевна Ананьина, ananyinao@mail.ru

Для цитирования: Ананьина О.С., Табельская Т.В. Зависимость биохимических показателей крови беременных и веса новорожденных от количества глюкозы в крови матери. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 25–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-25-27

Цель исследования – выявить взаимосвязь между уровнем глюкозы и биохимическими показателями крови беременных и между уровнем глюкозы и весом новорожденных.

Материал и методы. Работа выполнена в ГБУЗ Самарской области «Самарская городская консультативно-диагностическая поликлиника № 14» на основании результатов исследования крови пациенток женской консультации. Исследования проводились в биохимическом отделе клиничко-диагностической лаборатории. 511 пациенток были разделены на четыре группы в зависимости от уровня глюкозы крови: до 4,0 ммоль/л ($n = 178$), от 4,1 ммоль/л ($n = 200$), от 5,0 до 6,1 ммоль/л ($n = 115$), от 6,1 ммоль/л ($n = 18$).

Результаты. Наибольшая выраженность различий биохимических показателей крови беременных в зависимости от уровня глюкозы отмечалась при определении холестерина и общего белка. Максимальный показатель холестерина 7,1 ммоль/л зафиксирован в группе с наименьшим уровнем глюкозы.

Ключевые слова: беременность, глюкоза, гестационный сахарный диабет, биохимические показатели, общий белок, холестерин, новорожденные

Введение

В основе ведения беременности лежит приказ Минздрава России от 20 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“». Ведение беременности – это комплекс лечебно-диагностических мероприятий, направленных на благополучное вынашивание и рождение здорового малыша. Назначая профилактические мероприятия, необходимо учитывать в том числе результаты биохимического исследования крови.

Как известно, гипергликемия может привести к ряду осложнений, таких как невынашивание беременности, мертворождение, осложненные роды. Контроль гликемии во время беременности снижает вероятность неблагоприятных исходов для матери и новорожденного. Вместе с тем абсолютный порог, при котором возникают подобные риски, не установлен [1]. Раннее тестирование позволяет выявить женщин с высоким риском развития гестационного сахарного диабета (ГСД), начать своевременное лече-

Таблица 1. Зависимость биохимических показателей крови беременных от уровня глюкозы

Группа (уровень глюкозы)	Общий билирубин, мкм/л	АЛТ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	Холестерин, мм/л	Мочевина, мм/л	Креатинин, мм/л	Общий белок, г/л
1-я (до 4,0 ммоль/л)	9,3	17	18	7,1	2,9	64	67,5
2-я (4,1–4,9 ммоль/л)	10,5	18	18	5,7	2,8	68	70,5
3-я (5,0–6,1 ммоль/л)	10,1	19	18	5,6	3,0	68	71,8
4-я (> 6,1 ммоль/л)	10,0	14	15	5,9	3,1	68	67,0

ние, а значит, снизить вероятность неблагоприятных последствий длительного внутриутробного воздействия гипергликемии [1].

В развитии осложнений у беременных с СД определенную роль играют нарушения липидного обмена [1].

Цель – установить взаимосвязь между уровнем глюкозы и биохимическими показателями крови беременных, между уровнем глюкозы и весом новорожденных.

Материал и методы

Работа выполнена в ГБУЗ Самарской области «Самарская городская консультативно-диагностическая поликлиника № 14» на основании результатов исследования крови 511 пациенток женской консультации. Исследована кровь пациенток с несложненной беременностью. Беременные были разделены на четыре группы в зависимости от уровня глюкозы:

- первая (n = 178) – до 4,0 ммоль/л;
- вторая (контрольная; n = 200) – от 4,1 ммоль/л;
- третья (гестационный диабет; n = 115) – 5,0–6,1 ммоль/л;
- четвертая (n = 18) – от 6,1 ммоль/л.

Таблица 2. Зависимость уровня холестерина и белка в крови беременных от уровня глюкозы

Уровень глюкозы, ммоль/л	Количество холестерина, мм/л	Суммарное количество холестерина и глюкозы, мм/л	Количество общего белка, г/л
До 4,0	7,1	10,8	67,5
До 5,0	5,7	10,1	70,5
До 6,0	5,6	10,8	71,8
Более 6,1	5,9	10,4	66,9

Таблица 3. Зависимость веса и роста новорожденных, процента срочных самопроизвольных родов от уровня глюкозы в крови матери

Уровень глюкозы, ммоль/л	Вес новорожденного, г	Рост новорожденного, см	Срочные самопроизвольные роды, %
До 4,0	3382	55	69
До 5,0	3424	54	68
До 6,0	3552	53	76
Более 6,1	3920	57	67

Как известно, растущий плод потребляет большое количество глюкозы, поэтому у здоровых беременных ее уровень может быть снижен до 3,5–4,0 ммоль/л (первая группа).

В отличие от СД, диагностированного до беременности, ГСД не является причиной аномального развития плода и в большинстве случаев не требует лечения инсулином. Тем не менее некомпенсированный ГСД может существенно осложнить течение беременности (третья группа) [2].

В соответствии с действующими требованиями, в частности приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“ (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», при поступлении беременных на первичный учет были определены показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровни холестерина, мочевины, креатинина, билирубина, общего белка, глюкозы. Исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Randox Rx Imola.

Отбор беременных происходил методом простой рандомизации.

Все количественные данные подвергнуты статистической обработке с помощью программы STATISTICA 8.0. Значимыми считались отличия на уровне $p > 0.05$

Результаты

Наибольшая выраженность различий биохимических показателей крови у пациенток была выявлена при определении уровней холестерина и общего белка (табл. 1).

Во время беременности нередко наблюдается физиологическое увеличение уровня общего холестерина (до 6,0–6,2 ммоль/л), что обусловлено его повышенным синтезом, необходимым для построения сосудистого русла плаценты и плода. При исследовании холестерина была выявлена его медиана:

- 7,1 ммоль/л – в первой группе (уровень глюкозы до 4,0 ммоль/л);
- 5,7 ммоль/л – во второй (до 5,0 ммоль/л);
- 5,6 ммоль/л – в третьей (до 6,1 ммоль/л);
- 5,9 ммоль/л – в четвертой (> 6,1 ммоль/л).

Повышение количества холестерина в первой группе пациенток предположительно являет-



ся компенсаторным, поскольку одна из основных функций липидов, равно как и углеводов, – энергетическая [3]. Суммарное количество холестерина и глюкозы было относительно постоянным в первой, второй и третьей группах (табл. 2). В четвертой группе данный показатель был повышен, что свидетельствовало о декомпенсации.

Кроме глюкозы, которая является основным источником энергии для фетоплацентарной системы, для роста плода необходимо повышенное количество белка [4]. Соответственно количество белка в первой, второй и третьей группах увеличивалось одновременно с повышением уровня глюкозы в крови. В четвертой группе (декомпенсация) уровень белка был минимальным (табл. 2).

У пациенток также сравнивали вес и рост новорожденных, процент срочных самопроизвольных родов (табл. 3).

Оптимальные показатели веса, в соответствии с нормами, установленными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), наблюдались у новорожденных первой и второй групп. Медиана показателей веса составила 3382 и 3424 г в первой и второй группе соответственно. Медиана значений веса в третьей группе также находилась в допустимых пределах. Пол новорожденных не учи-

тывали. Вес новорожденных четвертой группы составил 3920 г и превышал нормальные значения.

Медиана значений роста новорожденных первой, второй и третьей групп не превысила пределы, установленные ВОЗ. В четвертой группе данный показатель несколько превысил установленные пределы (медиана 57 см).

Медиана наибольшего процента срочных самопроизвольных родов отмечалась у пациенток с уровнем глюкозы до 6,1 ммоль/л.

Заключение

На основании полученных результатов были сделаны следующие выводы.

1. Максимальная выраженность различий биохимических показателей крови беременных выявлена при определении уровней холестерина и общего белка.
2. Наибольший показатель холестерина – 7,1 ммоль/л зафиксирован в группе с наименьшим уровнем глюкозы (до 4,0 ммоль/л).
3. Показатель общего белка в крови беременных возрастает с увеличением уровня глюкозы. При концентрации глюкозы > 6,1 ммоль/л количество белка минимально.

Литература

1. Сибирская Е.В., Блинникова Е.С. Сахарный диабет и беременность (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26 (6): 122–130.
2. Блохин Н.Г., Шевченко Д.М. Гестационный сахарный диабет. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2017; 4 (2): 61–67.
3. Биохимия / под ред. Ф.Н. Гильмиевской. Самара: Содружество Плюс, 2006.
4. Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет первого типа и беременность. Фарматека. 2002; 5: 30–36.

The Dependence of the Biochemical Parameters of the Blood of Pregnant Women and the Weight of Newborns on the Amount of Glucose in the Mother's Blood

O.S. Ananyina, T.V. Tabelskaya

Samara City Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 14

Contact person: Olga S. Ananyina, ananyinao@mail.ru

The aim of the study is to identify the relationship between glucose levels and biochemical parameters of the blood of pregnant women and between glucose levels and the weight of newborns.

Material and methods. The work was carried out in the Samara region State Medical Institution 'Samara City Consultative and Diagnostic Polyclinic No. 14' on the basis of the results of a blood test of the patients of the women's consultation. The studies were conducted in the biochemical department of the clinical diagnostic laboratory. The patients were divided into four groups depending on the blood glucose level: ≤ 4.0 mmol/l ($n = 178$), > 4.1 mmol/l ($n = 200$), $5.0-6.1$ mmol/l ($n = 115$), > 6.1 mmol/l ($n = 18$).

Results. The greatest severity of differences in the biochemical parameters of the blood of pregnant women, depending on the glucose level, was noted when determining cholesterol and total protein. The maximum cholesterol index of 7.1 mmol/l was recorded in the group with the lowest glucose level.

Keywords: pregnancy, glucose, gestational diabetes mellitus, biochemical parameters, total protein, cholesterol, newborns

¹ Центр репродуктивного здоровья подростков Московской области на базе Долгопрудненской центральной городской больницы

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у подростков

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1, 2, 3, 4}, Е.А. Волкова¹, В.В. Бдоян¹,
Е.Д. Бурханская¹, Л.Г. Папьян¹

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Волкова Е.А., Бдоян В.В. и др. Диагностика и лечение синдрома поликистозных яичников у подростков. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 28–31.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-28-31

В статье проанализированы вопросы, связанные со своевременным выявлением, лечением и профилактикой синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), определением оптимальной тактики ведения пациенток, оценкой приемлемости применения классических критериев СПКЯ среди подростков. Поиск международных и российских научных публикаций за последние пять лет – с 2017 по 2022 г. осуществлялся в базах данных Cochrane Library, PubMed, Embase, Google Академия. На основании систематических обзоров проанализированы общепринятые критерии СПКЯ в отношении подростков. Показано, что диагностика СПКЯ в детском и взрослом возрасте во многом отличается. Валидизированных диагностических критериев заболевания у подростков не разработано, а имеющиеся параметры позволяют лишь заподозрить формирование СПКЯ и сформулировать критерии для пациенток, «подверженных риску развития СПКЯ».

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, девочки-подростки, диагностика, лечение

Отдельные признаки

Признаки синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) могут наблюдаться при нормальном периоде полового созревания. Некоторые признаки могут оказаться транзиторными явлениями. При диагностике заболевания необходимо учитывать все критерии и исключить другие эндокринные заболевания. Медикаментозные варианты терапии для подростков должны основываться на клинических рекомендациях по лечению данного заболевания и безопасности применения в подростковом возрасте.

СПКЯ – эндокринное заболевание женщин репродуктивного возраста, в высокой степени ассоциированное с метаболическими, психологическими нарушениями, бесплодием и гиперпластическими процессами эндометрия. СПКЯ часто манифестирует в подростковом возрасте, поэтому вопрос ранней диагностики заболевания и его предикторов у пациенток данной возрастной группы крайне актуален. По разным данным, в мире СПКЯ встречается у 8–21% женщин репродуктивного возраста [1].

Определить частоту встречаемости среди подростков затруднительно из-за отсутствия четких диагностических критериев в соответствии с возрастом и больших плацебо-контролируемых исследований по данной проблеме. Имеющаяся информация

весьма противоречива, отсутствуют нормативные значения для биохимических параметров, и по-прежнему неизвестно, можно ли исходя из тяжести симптомов на этом этапе прогнозировать развитие заболевания в дальнейшем [2].

Классические критерии диагностики СПКЯ, сформулированные в 1990 г. экспертами Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health), включают признаки гиперандрогении и хроническую ановуляцию [3].

В Роттердамском диагностическом консенсусе (2003) выделены три основных критерия для диагностики СПКЯ [4]. Наличие любых двух из них определяет фенотип (вид) СПКЯ (таблица). Однако эти критерии не учитывают процессы нормального полового созревания, которые у подростков могут напоминать симптомы формирующегося заболевания. Амстердамским консенсусом (2011) предложено использовать все три элемента роттердамских критериев для диагностики СПКЯ у подростков.

Нарушение менструального цикла

Важный признак СПКЯ – ановуляция. Большая часть нарушений менструального цикла в первые годы после менархе вызвана физиологической подростковой ановуляцией. Реже причинами становятся бе-



ременность, воспалительные заболевания половых органов и коагулопатии, гиперандрогения, включая СПКЯ, гипогонадизм.

Выделяют следующие критерии определения нерегулярного менструального цикла: продолжительность цикла более 90 дней для хотя бы одного цикла на первом году после менархе, менее 21 или свыше 45 дней в период от одного до трех лет после менархе; первичная аменорея к 15 годам или после трех лет после телархе; менее 21 или более 35 дней или менее восьми циклов в год в период от трех лет после менархе (повод для подозрения СПКЯ) [5]. В ряде случаев число овуляторных циклов достигает 50% в течение года после менархе, а менструальный цикл остается неустановленным на протяжении шести лет после менархе, что не является патологией, а отражает нормальное развитие репродуктивной системы девочки при рассмотрении отдельно от других признаков СПКЯ [6].

Гиперандрогения

Основными клиническими признаками гиперандрогении при СПКЯ считаются гирсутизм, акне и андрогенная алопеция. Акне часто встречается среди подростков, но в качестве диагностического признака рассматриваются только выраженные формы [7]. Гирсутизм оценивается по шкале Ферримана – Галлея с учетом расовой принадлежности [1]. Лабораторный показатель гиперандрогении – превышающий нормативные значения уровень свободного тестостерона крови, рассчитанный с использованием индекса свободных андрогенов, или биодоступный тестостерон у подростков с симптомами СПКЯ [8]. Менее специфично повышение уровня андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата [5, 8].

Рекомендуется скрининг на врожденную дисфункцию коры надпочечников и гипотиреоз для дифференциальной диагностики, поскольку это заболевание может сопровождаться сходными симптомами.

Ультразвуковые критерии

Диагностическими критериями СПКЯ являются объем яичников $\geq 10 \text{ см}^3$ (при этом в яичнике отсутствуют желтое тело, кисты или доминантные фолликулы), наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике, расположенных по периферии. Значение ультразвуковых параметров поликистозных яичников не рекомендуется использовать в течение восьми лет после наступления менархе [5, 8]. Это связано с частым обнаружением мультифолликулярных яичников в пубертатном периоде, которые могут быть приняты за поликистозные [9], а также с недостаточной диагностической точностью при преимущественно трансабдоминальном исследовании в этой возрастной группе.

Мультифолликулярные яичники описываются небольшим числом фолликулов диаметром 4–10 мм, которые расположены по всему яичнику, и нормальными размерами яичника. Такая ультразвуковая кар-

Фенотипы СПКЯ

Вид (фенотип)	Ановуляция	Гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая)	Поликистозная структура яичников по данным ультразвукового исследования
A (классический)	+	+	+
B (ановуляторный)	+	+	
C (овуляторный)		+	+
D (неандрогенный)	+		+

тина представляет собой вариант нормы для девушек в пубертатном периоде.

Метаболические нарушения

Ожирение и резистентность к инсулину не рассматриваются в качестве отдельных диагностических критериев СПКЯ, но часто ему сопутствуют, становятся его следствием [10]. У подростков с СПКЯ метаболический синдром встречается в 30–60% случаев, что в пять раз больше, чем у здоровых девушек той же возрастной группы и с аналогичным индексом массы тела (ИМТ) [11]. Установлена прямая связь между степенью нарушения менструального цикла и ИМТ пациенток с СПКЯ, а также между инсулинорезистентностью и гиперандрогенией. При осмотре необходимо обращать внимание на распределение подкожно-жировой клетчатки, характер и степень ожирения (надо определить ИМТ, измерить окружность талии). Целесообразно оценивать гликемический статус при обследовании на СПКЯ (глюкоза натощак, пероральный тест на толерантность к глюкозе, инсулин плазмы, уровень гликированного гемоглобина, эугликемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одновременной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии). Маркерами дисметаболических состояний при СПКЯ служат индекс $\text{Caro} \leq 0,33$, НОМА (Homeostasis Model Assessment) $< 3,9$ [5, 12–14].

У пациенток с СПКЯ, ожирением, гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину часто обнаруживается черный акантоз – участок гиперпигментации и гиперкератоза трещащих поверхностей кожи (подмышечные впадины, паховые области, кожа под молочными железами) [7]. У здоровых женщин с ожирением эти признаки встречаются реже [15].

Уровень антимюллера гормона

Уровень антимюллера гормона не рекомендуется использовать в качестве диагностического критерия [5]. Хотя сывороточные уровни этого гормона у подростков и взрослых женщин с морфологией поликистозных яичников и СПКЯ значительно выше, чем у лиц без этих признаков, во всех проанализированных исследованиях [1, 16, 17] значения совпадали. Необходимо отметить неоднородность исследований по многим параметрам, включая использование различных критериев для диагностики СПКЯ.

Лечение

Лечение СПКЯ направлено на коррекцию нарушений менструального цикла, устранение жалоб, профилактику осложнений и улучшение качества жизни.

У девушек с ассоциированным ожирением и метаболическими нарушениями лечение начинают с модификации образа жизни – подбора сбалансированной диеты и физических упражнений. Коррекция метаболических нарушений приводит к нормализации гормонального статуса и менструального цикла. В качестве лекарственной терапии первой линии в клинических рекомендациях ряда европейских стран предусмотрены комбинированные оральные контрацептивы (КОК) (с фиксированными сочетаниями прогестагенов и эстрогенов), интравагинальное кольцо, пластыри [16].

В целях терапии гиперандрогенных состояний возможно применение антиандрогенных препаратов в сочетании с КОК, эстрогенами или отдельно при противопоказаниях к назначению КОК [17, 18].

Некоторые зарубежные эксперты рекомендуют на старте лечения подростков применять метформин [17]. Метформин снижает резистентность к инсулину, улучшает метаболические параметры. Однако гиперандрогения часто не корректируется, избавить пациентку от ее проявлений не удается.

Для достижения клинического эффекта от медикаментозного лечения может потребоваться не менее трех месяцев. В течение этого периода не исключено применение местных методов лечения с помощью лазера, эпиляции, косметической терапии для улучшения показателей качества жизни пациенток.

Девочкам необходимо пройти повторное обследование на предмет сохранения СПКЯ после прекращения лечения в течение трех или более месяцев. Если признаки овуляторной дисфункции и гиперандрогении сохраняются, диагноз СПКЯ подтверждается, лечение возобновляется.

Заключение

Диагностика СПКЯ в детском и взрослом возрасте во многом отличается. Валидизированных диагностических критериев заболевания у подростков не разработано, а имеющиеся параметры позволяют лишь заподозрить СПКЯ и сформулировать критерии для юных пациенток, «подверженных риску развития СПКЯ». Иногда отдельные признаки СПКЯ наблюдаются при нормальном периоде полового созревания и оказываются транзиторными явлениями. При подозрении на формирующееся заболевание пациентки должны находиться под наблюдением в течение 5–8 лет после начала менархе. Диагноз основывается на описанных выше критериях, объединенных в три группы. Считается, что до 15 лет установление диагноза СПКЯ неправомерно. По данным Центра репродуктивного здоровья подростков Московской области, среди пациенток в возрасте до 15 лет не зарегистрировано ни одного случая заболевания [19].

СПКЯ у подростков следует рассматривать в общем контексте всех причин нарушений менструального цикла после исключения неклассической формы врожденной гиперплазии надпочечников, гиперпролактинемии, эндогенного синдрома Кушинга, тиреоидной дисфункции и вирилизирующих опухолей яичников [20–23].

Своевременное выявление признаков СПКЯ и лечение способны предотвратить потенциальные репродуктивные, метаболические и психологические проблемы, связанные с синдромом.

Модификация образа жизни с изменением питания и снижение веса могут эффективно воздействовать на клинические проявления СПКЯ и улучшить исход заболевания. Медикаментозные варианты лечения должны основываться на клинических рекомендациях по лечению данного заболевания и безопасности применения в подростковом возрасте. ❁

Литература

1. Neven A., Laven J., Teede H., Boyle J. A summary on polycystic ovary syndrome: diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. *Semin. Reprod. Med.* 2018; 36 (01): 5–12.
2. Manukhin I.B., Gevorkyan I.M., Manukhina E.I. *Hyperandrogenic syndromes in gynecology*. М.: GEOTAR-Media, 2020; 186–192.
3. Zawadzki J., Dunaif A., Givens J., et al. *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach*. 1st ed. Oxford, England: Blackwell Scientific, 1992; 377–384.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil. Steril.* 2004; 81: 19–25.
5. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018; 110 (3): 364–379.
6. Munro M.G., Balen A.H., Cho S.; FIGO Committee on Menstrual Disorders and Related Health Impacts, and FIGO Committee on Reproductive Medicine, Endocrinology, and Infertility. The FIGO Ovulatory Disorders Classification System. *Fertil. Steril.* 2022; 118 (4): 768–786.
7. Lause M., Kamboj A., Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl. Pediatr.* 2017; 6 (4): 300–312.

8. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease State clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (11): 1291–300.
9. Peña A.S., Witchel S.F., Hoeger K.M. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidencebased guideline. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 72.
10. Rosenfield R.L. Perspectives on the international recommendations for the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2020; 33 (5): 445–447.
11. Игумнов И.А., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В. и др. Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом (обзор литературы). *Патогенез.* 2020; 18 (3): 12–18.
12. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: time for a conceptual framework shift. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2019; 16 (2): 118–127.
13. Andersen M., Glinborg D. Diagnosis and follow-up of type 2 diabetes in women with PCOS: a role for OGTT? *Eur. J. Endocrinol.* 2018; 179 (3): D1-D14.
14. Anagnostis P., Tarlatzis B.C., Kauffman R.P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018; 86: 33–43.
15. Заславский Д.В., Прокопенко А.Д., Даниелян Д.А. Дерматологический аспект значения гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 4: 167–167.
16. Bani Mohammad M., Majdi Seghinsara A. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017; 18 (1): 17–21.
17. Teede H., Misso M., Tassone E.C. Anti-Müllerian hormone in PCOS: a review informing international guidelines. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30 (7): 467–478.
18. Teede H., Tassone E.C., Piltonen T., et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analyses. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019; 91 (4): 479–489.
19. Witchel S.F., Oberfield S.E., Peña A.S. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J. Endocr. Soc.* 2019; 3 (8): 1545–1573.
20. Tay C.T., Joham A.E., Hiam D.S., et al. Pharmacological and surgical treatment of nonreproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018; 89 (5): 535–553.
21. Сибирская Е.В., Торубаров С.Ф., Бурханская Е.Д. и др. Аналитический обзор состояния репродуктивного здоровья девочек и девушек Московской области. Анализ работы. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (7): 40–47.
22. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Диагностика и лечение предикторов синдрома поликистозных яичников у пациенток юного возраста. *Проблемы репродукции.* 2014; (5): 52–56.
23. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2014; 3: 81–86.

Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, Ye.A. Volkova¹, V.V. Bdoyan¹, Ye.D. Burkhanskaya¹, L.G. Papayan¹

¹ Center for Reproductive Health of Adolescents in the Moscow Region on the basis of the Dolgoprudnenskaya Central City Hospital

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

The article analyzes the issues related to the timely detection, treatment and prevention of polycystic ovary syndrome (PCOS), determining the optimal management tactics of patients, assessing the acceptability of the use of classical criteria for PCOS among adolescents. The search and evaluation of international and Russian scientific publications over the past five years – from 2017 to 2022 was carried out. The Cochrane Library, PubMed, Embase, and Google Academy databases were used for the search. Based on systematic reviews, the generally accepted criteria for PCOS in relation to adolescents are analyzed. It is shown that the diagnosis of PCOS in childhood and adulthood differs in many ways. Validated diagnostic criteria for the disease in adolescents have not yet been developed, and the available parameters only allow us to suspect the formation of PCOS and formulate criteria for patients 'at risk of developing PCOS'.

Keywords: polycystic syndrome, adolescent girls, diagnosis, treatment

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Патофизиологические механизмы функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников у девушек репродуктивного возраста

Л.В. Адамян, д.м.н., проф., академик РАН^{1,2}, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,3,4}, Л.Г. Пивазян¹, К.К. Мурватова⁵, В.Ю. Серегина⁵

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, sibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г. и др. Патофизиологические механизмы функциональной гипоталамической аменореи и синдрома поликистозных яичников у девушек репродуктивного возраста. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 32–35.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-32-35

Вторичная олиго-/аменорея встречается у 3–5% женщин репродуктивного возраста. Двумя наиболее распространенными причинами являются синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (2–13%) и функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) (1–2%). Цель данного обзора – изучить и систематизировать данные зарубежных актуальных исследований, касающиеся различий патофизиологических механизмов ФГА и СПКЯ. Рассмотрены механизмы дисфункции яичников при ФГА и СПКЯ как основные причины нарушения менструального цикла.

Ключевые слова: функциональная гипоталамическая аменорея, синдром поликистозных яичников, патофизиологические механизмы, механизм дисфункции яичников, клинические особенности

Актуальность

Двумя наиболее распространенными причинами вторичной аменореи являются функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [1]. На практике провести дифференциальную диагностику причин нарушения менструального цикла достаточно сложно, даже с учетом того, что в основе указанных состояний лежат разные патофизиологические механизмы. Кроме того, на сегодняшний день механизмы дисфункции ФГА и СПКЯ остаются не до конца изученными. Неправильная тактика ведения пациенток нередко обусловлена трудностями с адекватной постановкой каждого диагноза.

Цель – изучить и систематизировать на основании актуальных зарубежных исследований патофизиологические механизмы ФГА и СПКЯ.

Материал и методы

Поиск литературы осуществлялся в базах данных PubMed и eLibrary по ключевым словам: functional hypothalamic amenorrhea, polycystic ovary syndrome, pathophysiological mechanisms, mechanism of ovarian dysfunction, clinical features, ФГА, СПКЯ, патофизиология. Найдены международные систематические обзоры и метаанализы, обзоры литературы, опубликованные с 2017 по 2022 г. Всего обнаружено 18 работ, в частности систематический обзор и метаанализ [2], ретроспективное когортное исследование [3], проспективное когортное исследование [4], литературный обзор [1].

Определение

Ситуация у женщин с нарушением менструального цикла, когда СПКЯ и ФГА являются наиболее ве-

роятными дифференциальными диагнозами, непростая. Данные заболевания характеризуются возникновением ановуляции (при СПКЯ это фенотип А классический, фенотип В ановуляторный, фенотип D неандрогенный) и, как следствие, бесплодием [5]. Репродуктивные нарушения, вызванные ФГА, обратимы и исчезают после нормализации энергообеспечения или разрешения эмоционального стресса, что несвойственно для СПКЯ. В руководстве по клинической практике Эндокринного общества (2017) подчеркивается, что ФГА – форма хронической ановуляции, вызванная не органической причиной, а различными видами стресса, возникающими на фоне потери веса, чрезмерных физических нагрузок или травмирующих психологических переживаний [6]. Эндокринное общество рекомендует следующие критерии диагностики ФГА: продолжительность менструального цикла более 45 дней или аменорея свыше трех месяцев, потеря веса в анамнезе, интенсивные физические нагрузки или стресс, а также наличие гипогонадотропной гипоестрогении [6]. СПКЯ диагностируется по наличию по крайней мере двух признаков – гиперандрогении, олиго-/аменореи и морфологии поликистоза яичников по данным ультразвукового исследования, кроме фенотипа С овуляторного. В 40–85% случаев у женщин с СПКЯ наблюдаются избыточная масса тела или ожирение, что нехарактерно для ФГА. Однако в остальных случаях у пациенток с СПКЯ имеет место низкий показатель индекса массы тела, что в свою очередь является характерным фенотипическим признаком ФГА [1].

Механизм дисфункции яичников на фоне ФГА

Механизмы, ответственные за развитие ФГА, до конца не изучены. Безусловно, многочисленные нейротрансмиттеры и нейростероиды играют важную роль в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Поэтому они скорее всего также связаны с патофизиологией ФГА. Наиболее важными из них считаются кассептин, лептин, бета-эндорфин, нейропептид Y, грелин и кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) [7]. Кассептин стимулирует гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, но может напрямую стимулировать и секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса [8].

Влияние стресса негативно сказывается на репродукции по всей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. ФГА характеризуется нарушением пульсирующей секреции ГнРГ, что приводит к снижению амплитуды и/или частоты импульсов гонадотропина и ановуляции. У женщин с ФГА иногда наблюдаются различные нейроэндокринные паттерны секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ). Уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в сыворотке низкие или нормальные, но часто выше уровней ЛГ [9]. Низкая доступность энергии из-за повышенного и/или недостаточного расхода калорий может оказывать негативное ингибирующее воздействие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, перенаправляя энергию от репродуктивных процессов к более жизненно важным системам для выживания [7].

Другой гормональной осью, которая страдает от ФГА, является ось надпочечников. Сильные стрессовые ситуации могут взаимодействовать, активируя ось «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Эта активация связана с повышенной секрецией гипоталамусом КРГ, кортикотропина и кортизола надпочечниками. КРГ работает, подавляя частоту импульсов ГнРГ, в то время как кортизол ингибирует репродуктивную функцию на уровне гипоталамуса, гипофиза и матки [1].

Механизмы дисфункции яичников при СПКЯ

Рост фолликулов – сложный процесс, требующий координации ЛГ и ФСГ, андрогенов, эстрогенов, антимюллерова гормона (АМГ) и других потенциальных факторов. Рост фолликулов нарушается при СПКЯ, что приводит к остановке фолликулов, овуляторной дисфункции и СПКЯ [10].

Повышение уровня ЛГ играет жизненно важную роль в развитии репродуктивных и метаболических нарушений. Во-первых, ЛГ способствует синтезу андрогенов в тека-клетках яичников, а следовательно, гиперандрогенемии и задержке развития фолликулов. Во-вторых, повышенная частота импульсов ЛГ нарушает синтез эстрогена и ФСГ, тем самым подавляя рост фолликулов и овуляцию. В-третьих, ЛГ вызывает секрецию инсулиноподобного фактора роста 1 яичниками, что может дополнительно способствовать связыванию ЛГ и синтезу андрогенов в тека-клетках и, наконец, формированию поликистозных яичников у пациенток с СПКЯ. Однако до сих пор неясно, первичной дисфункцией гипоталамуса и гипофиза или вторичной по отношению к осложненному влиянию репродуктивных и метаболических нарушений, а также несбалансированности иммунной системы и микроокружения кишечника у пациенток с СПКЯ является аномальная функция ГнРГ [11].

Гиперандрогенемия считается наиболее последовательной характеристикой у женщин с СПКЯ. Кроме того, в гранулезных клетках СПКЯ ингибируется ароматаза, в результате чего уровень эстрогена становится аномальным. Аномально повышенный уровень АМГ также наблюдается у пациенток с СПКЯ. Эти половые гормоны существенно влияют на активность нейронов в головном мозге, образуя порочный круг, и приводят к дисфункции яичников и нарушениям репродуктивной функции у женщин с СПКЯ. Действуя через андрогеновый рецептор, андроген участвует как во внутри-, так и во внеяичниковых механизмах патогенеза СПКЯ. Андрогеновый рецептор гиперактивируется в гипоталамусе, яичниках, скелетных мышцах и жировых клетках у женщин с СПКЯ. Это означает, что действие андрогенов в таких тканях может опосредовать развитие СПКЯ. Как известно, АМГ способствует модуляции роста фолликулов яичников и в настоящее время широко используется в клинической практике как предиктор овариального резерва. У женщин с СПКЯ уровни АМГ повышены из-за накопления мелких антральных фолликулов в яичнике. В то же время АМГ может снижать экспрессию рецепторов ФСГ и ароматазы

в клетках гранулезы, что нарушает рост фолликулов и приводит к остановке развития фолликулов, формируя порочный круг. Помимо воздействия на яичники АМГ влияет на ось «гипоталамус – гипофиз – яичники». АМГ имеет высокое сродство с АМГ-рецептором AMHR2. AMHR2 экспрессируется в нейронах ГнРГ.

Кисспептин и ГАМК участвуют в восходящей регуляции активности нейронов ГнРГ, которая образует конечный общий путь центральной регуляции развития СПКЯ. Прямое стимулирующее влияние андрогена и АМГ на нейроны ГнРГ рассматривается как потенциальный ключевой механизм возникновения нейроэндокринных дисфункций при СПКЯ. Метаболические нарушения, включая резистентность к инсулину и лептину, также ассоциируются с возникновением аномалий нейронов ГнРГ при СПКЯ.

Ожирение играет важную роль в патогенезе СПКЯ, поскольку вызывает резистентность к инсулину, что в свою очередь усугубляет функциональный овариальный гиперандрогенизм. В основе инсулинорезистентности может лежать дефект активации сигнальных путей инсулина (вместо фосфорилирования тирозина происходит фосфорилирование серина), опосредованный избытком свободно циркулирующих жирных кислот. Таким образом, избыток массы тела усугубляет имеющуюся инсулинорезистентность [12]. Ожирение вызывает резистентность к инсулину через некоторые из тех же опосредованных питательными веществами провоспалительных путей, что и СПКЯ [13]. Прямым следствием инсулинорезистентности является аномально повышенный уровень инсулина. Согласно результатам исследований на людях и животных, касающихся влияния инсулина на развитие СПКЯ, инсулин рассматривается как кофактор гонадотропинов. Инсулин может стимулировать биосинтез тестостерона в тека-клетках яичников человека и снижать выработку глобулин-связывающих половых гормонов, тем самым приводя к гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Кроме того, инсулин непосредственно стимулирует секрецию ЛГ. Как следствие – нарушение репродуктивной функции при СПКЯ.

Повышенный уровень пролактина также может способствовать развитию патологических состояний (например, укорочение лютеиновой фазы менструального цикла, хроническая ановуляция) [14]. В ответ на повышение уровня пролактина компенсаторно активируется ассоциированная с ним дофаминергическая система и одновременно снижается уровень ГнРГ, ингибируя его секрецию. Выявление клинического (галакторея) и лабораторного повышения уровня пролактина очень важно в определении генеза ановуляции [14].

Патогенез СПКЯ остается неясным. По мнению R.L. Rosenfield и соавт., данные, накопленные за последние 30 лет, указывают на то, что непосредственной патофизиологической аномалией, лежащей в основе подавляющего большинства случаев СПКЯ, является функциональная гиперандрогения яичников. Инсулинорезистентный гиперинсулинизм, обнаруженный в половине случаев СПКЯ, усугубляет

ее [10]. Согласно классической теории, аномальная активация нейронов ГнРГ гипоталамуса и избыточный синтез андрогенов в яичниках служат ядром патогенетического механизма при СПКЯ.

По мере углубления научных исследований доказана роль нарушений обмена веществ и дисбактериоза кишечной микробиоты в патогенезе СПКЯ. В некоторой степени репродуктивные и метаболические нарушения и дисбактериоз кишечной микробиоты способствуют нарушению локальной функции яичников, и их влияние на активацию синтеза ГнРГ приводит к развитию СПКЯ [11]. Появляется все больше данных, подтверждающих наличие корреляции между микробиотой кишечника и СПКЯ [15]. В исследовании X. Qi и соавт. показано, что кишечная ось «микробиота – желчные кислоты – интерлейкин 22» участвует в развитии СПКЯ через перекрестные помехи врожденной иммунной системы кишечника и функции яичников [16]. Это доказывает вклад кишечной микробиоты в патогенез СПКЯ. Вместе с тем другие пути, вовлеченные в кишечную микробиоту, подлежат дальнейшему изучению.

Существует еще одна нестандартная гипотеза о ключевой роли работы центральной нервной системы в возникновении СПКЯ.

Патологическое воздействие АМГ, андрогенов или инсулина во время беременности может приводить к развитию СПКЯ, основным механизмом которого заключается в гиперсекреции ГнРГ. Следовательно, первичные дефекты в головном мозге могут быть прямой причиной СПКЯ. В то же время нарушения обмена веществ, местный гормон яичников и дисбактериоз кишечной микробиоты способны воздействовать на нейроны ГнРГ, приводя к развитию СПКЯ. В целом эти важные выводы заставляют по-новому взглянуть на то, что мозг способен влиять на возникновение СПКЯ. Кроме того, в основе СПКЯ могут лежать генетические механизмы. Известно, что СПКЯ имеет наследственный компонент. Семейные исследования показали псевдоаутосомно-доминантное наследование с переменной пенетрантностью [17].

Согласно данным исследований с участием идентичных сестер-близнецов, наследуемость СПКЯ превышает 70%. Примерно половина сестер с СПКЯ являются гиперандрогенными или имеют СПКЯ, половина из них также страдают аменореей и, следовательно, СПКЯ. Семейная кластеризация и исследования близнецов указывают на ключевую роль генетического фактора в этиологии СПКЯ [17].

Заключение

ФГА и СПКЯ имеют разную патофизиологию. Однако многие авторы подчеркивают, что до конца патофизиологические причины нарушения менструального цикла, такие как ФГА и СПКЯ, не выяснены.

Фундаментальное патофизиологическое различие между СПКЯ и ФГА состоит в изменении пульсации ГнРГ, которая увеличивается при СПКЯ и снижается при ФГА.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Phylactou M., Clarke S.A., Patel B., et al. Clinical and biochemical discriminants between functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) and polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2021; 95 (2): 239–252.
2. Piovezan J.M., Premaor M.O., Comim F.V. Negative impact of polycystic ovary syndrome on bone health: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2019; 25 (5): 633–645.
3. Hager M., Ott J., Marschalek J., et al. Basal and dynamic relationships between serum anti-Müllerian hormone and gonadotropins in patients with functional hypothalamic amenorrhea, with or without polycystic ovarian morphology. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2022; 20 (1): 98.
4. Carmina E., Fruzzetti F., Lobo R.A. Features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in women with functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) may be reversible with recovery of menstrual function. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34 (4): 301–304.
5. Azziz R., Carmina E., Chen Z., et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016; 2: 16057.
6. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017; 102 (5): 1413–1439.
7. Meczekalski B., Katulski K., Czyzyk A., et al. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J. Endocrinol. Invest.* 2014; 37 (11): 1049–1056.
8. Meczekalski B., Niwczyk O., Bala G., Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022; 67: 102288.
9. Sophie Gibson M.E., Fleming N., Zuijdwijk C., Dumont T. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2020; 12 (Suppl 1): 18–27.
10. Rosenfield R.L. Current concepts of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32 (5): 698–706.
11. Liao B., Qiao J., Pang Y. Central regulation of PCOS: abnormal neuronal-reproductive-metabolic circuits in PCOS pathophysiology. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 667422.
12. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014; 5: 52–56.
13. González F., Considine R.V., Abdelhadi O.A., Acton A.J. Inflammation triggered by saturated fat ingestion is linked to insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (6): e2152–e2167.
14. Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М. и др. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2014; 56 (3): 16–22.
15. Thackray V.G. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019; 30 (1): 54–65.
16. Qi X., Yun C., Sun L., et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat. Med.* 2019; 25 (8): 1225–1233.
17. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *Appl. Clin. Genet.* 2019; 12: 249–260.

Pathophysiological Mechanisms of FHA and PCOS in Girls of Reproductive Age

L.V. Adamyan, PhD, Prof., Academician of RAS^{1,2}, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,3,4}, L.G. Pivazyan¹, K.K. Murvatova⁵, V.Yu. Seregina⁵

¹ V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Russian Children's Clinical Hospital of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Secondary oligo-/amenorrhoea occurs in 3–5% of women of reproductive age. The two most common causes are polycystic ovary syndrome (PCOS) (2–13%) and functional hypothalamic amenorrhoea (FHA) (1–2%).

The goal of this literature review was to study and systematize data from foreign relevant studies on the topic as differences in the pathophysiological mechanisms of FHA and PCOS. The topic touched upon is important and requires analysis due to the difficulty of understanding and the still unclear pathophysiology of FHA and PCOS. This review examines the mechanisms of ovarian dysfunction in FHA and PCOS as the main causes of menstrual cycle disorders.

Keywords: functional hypothalamic amenorrhoea, polycystic ovary syndrome, pathophysiological mechanisms, mechanism of ovarian dysfunction, clinical features

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области на базе ГБУЗ «Долгопрудненская центральная городская больница»

⁵ Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова

Хроническая тазовая боль: психоневрологический взгляд на гинекологическую проблему

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4}, П.О. Никифорова⁵

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О. Хроническая тазовая боль: неврологический взгляд на гинекологическую проблему. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 36–39.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-36-39

Хроническая тазовая боль (ХТБ) у женщин является многофакторной проблемой, требующей междисциплинарного подхода, предполагающего командную работу акушера-гинеколога и смежных специалистов. У 80% пациенток причины развития ХТБ являются неорганическими, при этом ежегодно проводится 40% диагностических лапароскопических операций и 12% гистерэктомий. К патогенетическим реакциям, запускающим синдром ХТБ, относят повышенную тревожность, неврозы и сопутствующий высокий уровень стресса. Каскад таких реакций приводит к формированию порочного круга. ХТБ напрямую влияет на социальную жизнь женщин. Около 15% женщин с ХТБ не могут работать, а у 45% заметно снижается продуктивность. Лечение психоэмоциональной составляющей ХТБ – приоритетная задача акушера-гинеколога.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, лапароскопия, психосоматика, генерализованное тревожное расстройство, эндометриоз

Введение

Хроническая тазовая боль (ХТБ) – боль, возникающая в нижних отделах живота (в проекции малого таза) в течение не менее шести месяцев, лишенная какой-либо цикличности, не связанная с органической патологией и менструальным циклом [1, 2].

В исследовании, в котором оценивали психическое состояние пациенток с ХТБ, использовали формализованные критерии Международной классификации болезней 10-го пересмотра. У 20,9 ± 2,7% женщин в качестве основного расстройства диагностирована депрессия [3, 4]. Группу риска ХТБ составляют женщины, перенесшие эмоциональные потрясения, сильный стресс, подвергшиеся сексуальному и бытовому насилию, страдающие посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

ХТБ ассоциируется с определенными диагностическими трудностями, поскольку психические расстройства ошибочно интерпретируют как соматическую патологию либо, напротив, переоценивают соматический статус при наличии психической

патологии. При этом часто отмечается сочетание психического и соматического симптомокомплексов [5]. Необходимо отметить, что чаще имеет место недооценка влияния психической патологии на развитие ХТБ, при том что она может значительно усиливать уже имеющуюся патологию. А.Б. Смулевич и соавт. считают, что недооценка психической патологии напрямую влияет на прогноз ХТБ и ухудшение со стороны соматической патологии [1, 6].

На важность понимания психогенных механизмов боли указывает А. Graziottin, отмечая, что «лишь немногие врачи считают психогенные факторы серьезными биологическими причинами боли».

Материал и методы

Нами был проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия. Проанализированы систематические обзоры, метаанализы и рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), опубликованные в период с 1988 по 2023 г.

Результаты и обсуждение

Всего выявлено восемь систематических обзоров, шесть метаанализов и 11 РКИ. После анализа они были включены в данный обзор.

В клинической практике встречаются два варианта психических расстройств при ХТБ. Первый вариант подразумевает психопатологическую симптоматику, развившуюся вторично на фоне уже имеющейся тазовой боли. ХТБ вследствие гинекологической патологии провоцирует развитие или усугубление психических заболеваний, что в свою очередь может усиливать болевые ощущения. Ярким примером служит усиление болевого синдрома на фоне стрессового фактора у девочек подросткового периода при эндометриозе [7].

P. Latthe и соавт. изучали 54 различных фактора, влияющих на дисменорею, диспареунию и ХТБ. Диспареуния связана с менопаузой, воспалительными заболеваниями органов малого таза, предшествующим сексуальным насилием, а также тревогой и депрессией. Дисменорея ассоциируется с более младшим возрастом (до 30 лет), низким индексом массы тела, курением, ранним менархе (до 12 лет), гиперполименореей, отсутствием родов в анамнезе, выраженным предменструальным синдромом, хирургической стерилизацией, клиническими проявлениями воспалительных заболеваний органов малого таза, сексуальным насилием и психосоматической симптоматикой. К факторам, провоцирующим боль при ХТБ, относят злоупотребление наркотиками и алкоголем, привычное невынашивание, воспалительные заболевания органов малого таза, кесарево сечение в анамнезе, органическую патологию органов малого таза, психологические травмы, неврозы и депрессии [8].

N. Zaks и соавт. анализировали взаимосвязь ментальных заболеваний и патологии репродуктивной системы, в частности, у женщин с ХТБ. Установлена статистически значимая корреляция между ХТБ и депрессией по сравнению с контрольной группой. Тревожные расстройства в ряде исследований также обусловлены ХТБ. В ряде исследований статистическая значимость не выявлена. Согласно данным метаанализа, у женщин с аффективным расстройством риск развития ХТБ в 1,7–4 раза выше, чем у женщин контрольной группы [9].

В исследовании И.Р. Айриянц и соавт. показано, что боль при ХТБ и сопутствующем ипохондрическом расстройстве носит монотонный, стойкий характер, отличается четкостью локализации, отсутствием иррадиации и вегетативных симптомов, а также независимостью от внешних воздействий [10]. Соматические ощущения (телесные сенсации, покалывания, боль) сочетаются со сверхценными и обсессивно-фобическими нарушениями. Ключевая жалоба, которую предъявляют больные, – недифференцированное, неизлечимое, тяжелое заболевание. Мотивацией обращения больных за медицинской помощью служит подтверждение предполагаемой ими патологии [11–14].

P. Vercellini и соавт. оценивали варианты терапии при ХТБ, в том числе варианты альтернативного лечения. Показано, что комбинированная медикаментозная терапия препаратами с различным механизмом действия способна улучшить терапевтические результаты. Операции, предполагающие тазовую денервацию, следует проводить только в отдельных случаях, поскольку на сегодняшний день их эффективность не доказана. Предложено несколько альтернативных неинвазивных методик, включающих упражнения, когнитивную и поведенческую терапию, физиотерапию, модификацию образа жизни и диеты, массаж и иглоукалывание. После реализации репродуктивной функции в качестве варианта лечения можно рассмотреть гистерэктомию. Однако позитивный эффект от оперативного лечения не превышает 60–70%. У 3–5% прооперированных пациенток наблюдается ухудшение симптомов или появление новых. Лечение ХТБ, как правило, требует принятия концепции управления, а не лечения симптомов [15].

В исследовании T. Brooks и соавт. выявлены потенциальные предикторы депрессии, тревоги и показателей стресса, которые потенцируют развитие ХТБ. Исследователи установили, что факторами депрессии являются тяжесть боли в настоящий момент, эпизоды боли в анамнезе, предшествующий опыт сексуального насилия, негативный опыт боли в детстве и отсутствие беременности. Тревожность связана с тяжестью боли в настоящий момент, эпизодами боли в анамнезе, предшествующим опытом сексуального насилия, более ранним возрастом наступления менархе и молодым возрастом. Стресс напрямую коррелирует с тяжестью боли в настоящий момент, эпизодами боли в анамнезе, предшествующим опытом сексуального насилия и молодым возрастом [16]. В проспективном когортном исследовании у женщин с гистерэктомией по поводу ХТБ оценивали интенсивность и характеристику боли через шесть месяцев после операции. У 71,6% больных сохранялись болевые ощущения, у 11,9% пациенток боль носила постоянный характер [17].

В серии клинических случаев рассматривали взаимосвязь между стилем воспитания, катастрофизацией боли, тревогой, депрессией у женщин с ХТБ. Показано, что недостаток материнской заботы ассоциируется с более высоким риском ХТБ – 60,7%, тревоги – 79,7%, депрессии – 73,2% и физического насилия – 31,7%. Выявлена положительная корреляция между катастрофизацией и интенсивностью боли ($r = 0,342$; $p < 0,001$), тревогой ($r = 0,271$; $p = 0,002$), депрессией ($r = 0,272$; $p = 0,002$) и материнской гиперопекой ($r = 0,185$; $p = 0,046$). Обнаружена отрицательная корреляция между тревожностью и материнской ($r = -0,184$; $p = 0,047$) и отцовской заботой ($r = -0,286$; $p = 0,006$), а также между депрессией и как материнской ($r = -0,219$; $p = 0,018$), так и отцовской заботой ($r = -0,219$; $p = 0,018$). Данные результаты указывают на значительную взаимосвязь стиля воспитания с катастрофизацией боли, психическим здоровьем женщин с ХТБ и восприятием боли [18].

ХТБ у женщин требует междисциплинарного подхода, включающего учет психоневрологического профиля больных [19–21]. Сопутствующее психоневрологическое состояние ухудшает прогноз, течение и интенсивность боли при ХТБ [22].

В ряде исследований выявлена статистически значимая корреляция между ХТБ и депрессией по сравнению с контрольной группой [23–30]. Тревожные расстройства также ассоциируются с ХТБ [23, 25, 26, 28, 29]. В ряде исследований статистическая значимость не обнаружена [24, 27].

Следует отметить, что к причинам ХТБ, которые выявляются при диагностической лапароскопии, относятся эндометриоз, спаечный процесс в малом тазу с распространением на кишечник, отсутствие органической патологии [31, 32]. Это подтверждает теорию, что не всегда боль носит психоневрологический характер.

Исследователи изучали корреляцию депрессии в зависимости от наличия или отсутствия результатов лапароскопии. Статистически значимых данных не зарегистрировано [27].

В исследовании 100 случаев эндометриоза у пациенток с сопутствующим ХТБ уровень депрессии был значительно выше, чем у пациенток без ХТБ. Это свидетельствует о том, что боль потенцирует депрессию [28]. Однако в другом исследовании высокий уровень депрессии и тревожного расстройства у женщин с ХТБ не был связан с интенсивностью или продолжительностью боли [26].

В ряде исследований пытались обнаружить взаимосвязь между аффективными расстройствами

в аспекте сексуальной травмы в прошлом. В пилотном исследовании ХТБ и депрессия наблюдались только среди жертв сексуального насилия в детском возрасте. В 12 из 16 случаев имела место ХТБ с депрессивными явлениями, первый эпизод депрессии отмечался до первых симптомов ХТБ [30]. В последующем исследовании взаимосвязь частоты сексуальной травмы в детстве была сопоставима с данными по популяции (2 из 50), но при этом отмечалась значительная разница в группе с ХТБ (12 из 50) [31]. Тем не менее в аналогичном исследовании подобная взаимосвязь отсутствовала [29].

В исследовании V.M.E. Siqueira-Campos и соавт. у пациенток с ХТБ по сравнению с женщинами контрольной группы такой фактор, как физическое и сексуальное насилие, был связан с депрессией и тревожным расстройством, но не коррелировал с частотой ХТБ [25].

В другом исследовании эмоциональные потрясения в детском возрасте (включая сексуальное насилие) у пациенток с ХТБ и пациенток контрольной группы были статистически незначимы [24].

Заключение

Лечение пациенток с ХТБ при исключении органической патологии должно предполагать мультидисциплинарный подход с привлечением смежных специалистов. Назначая пациенткам с сопутствующим аффективным расстройством медикаментозную терапию, не следует забывать о поведенческой.

Литература

1. Grinberg K., Sela Y., Nissanholtz-Gannot R. New insights about chronic pelvic pain syndrome (CPPS). *Int. J. Environ Res. Public Health*. 2020; 17 (9): 3005.
2. Богушевская Ю.В., Бакина Ю.А. Особенности типов отношения к болезни у женщин с разной продолжительностью течения соматизированных расстройств. *Российский психологический журнал*. 2019; 16 (4): 22–33.
3. Lamvu G., Carrillo J., Ouyang C., Rapkin A. Chronic pelvic pain in women: a review. *JAMA*. 2021; 325 (23): 2381–2391.
4. Айриянц И.Р., Ягубов М.И. Хроническая тазовая боль в сексологической практике. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020; 30 (3): 93–99.
5. Vincent K., Evans E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. *Anaesthesia*. 2021; 76 (Suppl. 4): 96–107.
6. Смулевич А.Б. Психосоматические расстройства (клиника, терапия, организация медицинской помощи). *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2000; 2 (2): 36–40.
7. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О. Проблема эндометриоза у девочек-подростков (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2016; 22 (3).
8. Latthe P., Mignini L., Gray R., et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ*. 2006; 332 (7544): 749–755.
9. Zaks N., Batuure A., Lin E., et al. Association between mental health and reproductive system disorders in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw. Open*. 2023; 6 (4): e238685.
10. Айриянц И.Р., Ягубов М.И. Синдром хронической тазовой боли: психопатологический и сексopatологический аспекты. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019; 10 (4): 696–706.
11. Александровский Ю.А., Бухановский А.О., Волель Б.А. и др. *Пограничная психиатрия и психосоматика*. М.: КноРус, 2021.
12. Siqueira-Campos V.M.E., Da Luz R.A., de Deus J.M., et al. Anxiety and depression in women with and without chronic pelvic pain: prevalence and associated factors. *J. Pain Res*. 2019; 12: 1223–1233.
13. Тапильская Н.И., Миронова А.В., Силаева Е.А. и др. Синдром хронической тазовой боли у женщин: факторы риска, алгоритмы дифференциальной диагностики, лечения и профилактики. *Проблемы репродукции*. 2021; 27 (2): 56–64.

14. Ивашкина М.Г., Чернов Д.Н., Радчикова Н.П. и др. Сравнительный анализ психометрических характеристик методик для изучения копинг-стратегий. Способности и ментальные ресурсы человека в мире глобальных перемен. 2020; 1743–1752.
15. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E., et al. Medical, surgical and alternative treatments for chronic pelvic pain in women: a descriptive review. *Gynecol. Endocrinol.* 2009; 25 (4): 208–221.
16. Brooks T, Sharp R, Evans S., et al. Predictors of depression, anxiety and stress indicators in a cohort of women with chronic pelvic pain. *J. Pain Res.* 2020; 10: 527–536.
17. As-Sanie S., Till S.R., Schrepf A.D., et al. Incidence and predictors of persistent pelvic pain following hysterectomy in women with chronic pelvic pain. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 225 (5): 568.e1–568.e11.
18. Stones R.W., Price C. Health services for women with chronic pelvic pain. *J. Royal Soc. Med.* 2020; 95 (11): 531–535.
19. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор. ру.* 2019; 7 (162): 30–35.
20. Ghai V., Subramanian V., Jan H., et al. A systematic review on reported outcomes and outcome measures in female idiopathic chronic pelvic pain for the development of a core outcome set. *BJOG.* 2021; 128 (4): 628–634.
21. Ахтамова Н.А., Закирова Н.И., Каримова Г.С. и др. Синдром хронической тазовой боли – современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Достижения науки и образования.* 2019; 12 (53): 91–95.
22. Ghai V., Subramanian V., Jan H., et al. A meta-synthesis of qualitative literature on female chronic pelvic pain for the development of a core outcome set: a systematic review. *Int. Urogynecol. J.* 2021; 32 (5): 1187–1194.
23. Walker E.A., Katon W.J., Hansom J., et al. Psychiatric diagnoses and sexual victimization in women with chronic pelvic pain. *Psychosomatics.* 1995; 36 (6): 531–540.
24. Osório F.L., Carvalho A.C.F., Donadon M.F., et al. Chronic pelvic pain, psychiatric disorders and early emotional traumas: results of a cross-sectional case-control study. *World J. Psychiatry.* 2016; 6 (3): 339–344.
25. Siqueira-Campos V.M.E., Da Luz R.A., de Deus J.M., et al. Anxiety and depression in women with and without chronic pelvic pain: prevalence and associated factors. *J. Pain Res.* 2019; 12: 1223–1233.
26. Romão A.P.M.S., Gorayeb R., Romão G.S., et al. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2009; 63 (5): 707–711.
27. Hodgkiss A.D., Sufraz R., Watson J.P. Psychiatric morbidity and illness behavior in women with chronic pelvic pain. *J. Psychosom. Res.* 1994; 38 (1): 3–9.
28. Lorençatto C., Petta C.A., Navarro M.J., et al. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85 (1): 88–92.
29. Slocumb J.C., Kellner R., Rosenfeld R.C., et al. Anxiety and depression in patients with the abdominal pelvic pain syndrome. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 1989; 11 (1): 48–53.
30. Harrop-Griffiths J., Katon W., Walker E., et al. The association between chronic pelvic pain, psychiatric diagnoses, and childhood sexual abuse. *Obstet. Gynecol.* 1988; 71 (4): 589–594.
31. Laborda E., Clarke A., Carpenter T. The threshold for laparoscopy for pelvic pain. *Obstet. Gynaecol.* 2010; 12 (1): 7–12.
32. Neis K.J., Neis F. Chronic pelvic pain: cause, diagnosis and therapy from a gynaecologist's and an endoscopist's point of view. *Gynecol. Endocrinol.* 2009; 25 (11): 757–761.

Chronic Pelvic Pain: a Neuropsychiatric View of the Gynecological Problem

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1, 2, 3, 4}, P.O. Nikiforova⁵

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Center for Reproductive Health of Adolescents in the Moscow Region on the basis of the Dolgoprudnenskaya Central City Hospital

⁵ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Chronic pelvic pain (CPP) in women is a multifactorial problem that requires an interdisciplinary approach involving the teamwork of an obstetrician-gynecologist and related specialists. In 80% of patients the causes of CPP are inorganic, while 40% of diagnostic laparoscopic operations and 12% of hysterectomies are performed annually. Pathogenetic reactions triggering CPP syndrome include increased anxiety, neurosis and concomitant high levels of stress. A cascade of such reactions leads to the formation of a vicious circle. CPP directly affects the social life of women. About 15% of women with CPP cannot work, and 45% have a noticeable decrease in productivity. Treatment of the psychoemotional component of CPP is a priority task of an obstetrician-gynecologist.

Keywords: chronic pelvic pain, laparoscopy, psychosomatics, generalized anxiety disorder, endometriosis

¹ Московский государственный медицинский университет им. А.И. Евдокимова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

⁴ Центр охраны репродуктивного здоровья подростков Московской области на базе ГБУЗ «Долгопрудненская центральная городская больница»

⁵ Национальный хирургический центр им. Н.И. Пирогова

⁶ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Влияние вируса папилломы человека высокоонкогенного типа на развитие CIN и рака шейки матки у сексуально активных подростков и молодых девушек

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4}, П.О. Никифорова⁵, О.С. Корягина⁶, И.Н. Ковшова⁶, А.М. Альмяшева⁶

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Никифорова П.О., Корягина О.С. и др. Влияние вируса папилломы человека высокоонкогенного типа на развитие CIN и рака шейки матки у сексуально активных подростков и молодых девушек. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 40–43.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-40-43

Некоторые типы вируса папилломы человека (ВПЧ) становятся причиной различных заболеваний, в том числе онкологических. Основной путь передачи ВПЧ – незащищенный сексуальный контакт, особенно среди молодых девушек и подростков, которые недостаточно осведомлены о методах контрацепции и рисках заболеваний, передаваемых половым путем. Сексуально активные подростки и молодые девушки составляют группу высокого риска заражения ВПЧ. По результатам анализа литературных источников установлена связь между персистенцией ВПЧ и развитием неоплазий, а впоследствии рака шейки матки. Именно поэтому приоритетным направлением должна быть ранняя профилактика инфекции, обусловленной ВПЧ, в том числе вакцинация, среди подростков.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак шейки матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вакцинация, сексуально активные подростки

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) считается наиболее распространенной инфекцией, передаваемой при незащищенном половом контакте [1]. Длительно персистирующая папилломавирусная инфекция – основной фактор прогрессирования неоплазий и ведущая причина смерти от рака среди женщин во всем мире [2, 3]. Частота встречаемости ВПЧ в некоторых популяциях достигает 82% [4].

В настоящее время ВПЧ классифицируют по степени онкогенности. Некоторые типы вируса ассоциируются с возникновением бородавок, половых кондилом, папилломатоза гортани, а также рака шейки матки (РШМ), полового члена, прямой кишки и т.д. ВПЧ может негативно влиять на репродуктивный потенциал женщин, в том числе

на привычное невынашивание, перинатальные потери на ранних сроках, патологические изменения в плаценте, преждевременное излитие околоплодных вод [5–7].

Главным этиологическим фактором развития РШМ является ВПЧ высокоонкогенного риска – 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68-го типов [8, 9]. По данным разных авторов, высокоонкогенные типы ВПЧ являются причиной развития РШМ в 90,7–99,7% случаев [10, 11].

Высокоонкогенные типы ВПЧ оказывают трансформирующее воздействие на клетки эпителия, потенцируя развитие рака. При попадании в организм вирус инфицирует базальный слой эпителия, зону перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический [12]. Высокая частота инфицирования ВПЧ девушек в раннем возрасте связана

с повышенным уровнем пролиферативной активности эпителия шейки матки, что является причиной его высокой тропности к ВПЧ-инфекции [13]. Основные факторы риска заражения ВПЧ связаны с сексуальной активностью [14]. По данным зарубежных авторов, средний возраст начала сексуальной жизни у юношей – 16–17 лет, у девушек – 17–18 лет. При этом треть девушек не используют барьерные методы контрацепции при первом сексуальном контакте [15]. Не случайно сексуально активные подростки и молодые девушки составляют группу высокого риска заражения ВПЧ. Указанная возрастная категория должна стать приоритетной для проведения профилактических мероприятий и вакцинации с целью предупреждения развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и последующего РШМ.

Материал и методы

Был проведен поиск работ (систематические обзоры, метаанализы, рандомизированные контролируемые исследования), размещенных в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и Google Академия в период 1962–2023 гг.

Результаты и обсуждение

Всего выявлено пять исследований-наблюдений, один клинический случай, три метаанализа, четыре систематических обзора.

G. Valasoulis и соавт. изучали влияние сексуального поведения и демографических характеристик на экспрессию биомаркеров, связанных с ВПЧ, в популяции, прошедшей кольпоскопию с октября 2016 г. по июнь 2017 г. Подтверждена определяющая роль возраста при первом половом акте: чем выше возраст, тем ниже вероятность положительного теста на ВПЧ. Кроме того, за последние десять лет у женщин в возрасте 15–29 лет отмечалось увеличение онкологической заболеваемости в 5,3 раза и смертности в два раза. Это свидетельствует об увеличении инфицирования девушек ВПЧ в раннем возрасте [13, 16].

В исследовании 2022 г. Y. Itarat и соавт. оценивали роль сексуального поведения, в том числе ранних половых контактов и наличия нескольких половых партнеров, в увеличении риска заражения ВПЧ 16-го и 18-го типов. Авторы проанализировали данные женщин, прошедших скрининг РШМ и признанных инфицированными ВПЧ высокого риска. Ранний половой акт определяли как первый половой контакт в возрасте 19 лет или младше. О множественности сексуальных партнеров говорили при наличии более трех сексуальных партнеров в течение жизни. В ходе исследования подтвердилось, что сексуальное поведение связано с повышенным риском заражения ВПЧ 16-го и 18-го типов. Показано также, что раннее начало половой жизни ассоциируется с увеличением риска заражения ВПЧ 16-го типа, а наличие нескольких половых партнеров – с увеличением риска ВПЧ 18-го типа [17].

Е.О. Павленко и О.Ю. Ландина анализировали частоту встречаемости цервикальных поражений у подростков на основании данных жидкостной цитологии и взаимосвязь таких поражений с высокоонкогенными типами ВПЧ [18]. Авторы проанализировали результаты цитологических исследований и данные тестирования на ВПЧ у 173 несовершеннолетних пациенток. При определении частоты встречаемости ВПЧ высокого онкогенного риска у подростков со стажем половой жизни свыше трех лет учитывали результаты тестирования всех 173 пациенток.

Показано, что двумя основными типами ВПЧ высокого онкогенного риска, обнаруженными в группах пациенток с отсутствием интраэпителиальных поражений (NILM), являются 16-й – 5 (18,52%) случаев и 18-й – 6 (22,22%) случаев [18]. 70% случаев РШМ ассоциированы с 16-м и 18-м типами ВПЧ [19]. Именно в этой группе необходимы проведение дополнительных диагностических исследований и дальнейшее наблюдение.

При ведении подростков акушером-гинекологом выявлена эффективность жидкостной цитологии с исследованием остаточных образцов биоматериала пациенток на ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска, поскольку это способствует рациональному формированию групп риска по развитию РШМ [18]. Следует отметить, что исследование проводилось в малочисленной группе подростков.

G. Moog и соавт. изучали связь риска CIN 3-й степени и рака у ВПЧ-положительных девушек в возрасте 21–24 лет с атипичными клетками плоского эпителия неясного значения (ASCUS) и плоскоклеточным интраэпителиальным поражением низкой степени (LSIL) по результатам исследований в клинической практике. Проанализированы базы данных скрининг-тестов и гистологических результатов за пятилетний период (2003–2007). Согласно полученным данным, риск CIN-3 и рака достаточно низок. Авторы предложили рассмотреть возможность ведения женщин в возрасте 21–24 лет с ASCUS и мазками LSIL без немедленной кольпоскопии, как рекомендовано для женщин в возрасте 20 лет и моложе [20]. N. Bhatla и S. Singhal, проанализировав результаты исследования, пришли к выводу, что первичный скрининг РШМ на ВПЧ постепенно вытесняет другие методы скрининга в развитых странах. Данный метод обнаруживает больше поражений CIN-3 при меньших затратах на его проведение. В свою очередь отрицательные результаты способствуют снижению потребности в частоте скрининга у таких пациенток [21].

K.S. Okunade и соавт. подтверждают связь между штаммами высокого онкогенного риска генитального ВПЧ и плоскоклеточным РШМ. Они подчеркивают важность скрининга и профилактики РШМ. Авторы убеждены, что основной стратегией профилактики РШМ должна быть вакцинация подростков до их первого сексуального контакта [22].

По данным M. Arbyn и соавт., в десяти из 26 испытаний (n = 73 428) вакцинация против ВПЧ позволяет предотвратить предраковые состояния шейки матки,

особенно у девочек-подростков и женщин, у которых до вакцинации ВПЧ не обнаруживался [23]. Обновленный систематический обзор и метаанализ M. Drolet и соавт. включал данные 60 млн человек и наблюдения за ними в течение восьми лет после вакцинации. Результаты убедительно свидетельствуют о существенном влиянии программ вакцинации против ВПЧ на инфицирование ВПЧ и CIN2+ среди девочек и женщин. Уровень CIN2+ снизился на 51% среди обследованных в возрасте 15–19 лет и на 31% – среди женщин в возрасте 20–24 лет [24].

T.J. Eun и R.V. Perkins указывают на необходимость профилактики ВПЧ еще в подростковом возрасте, так как заражение высокоонкогенными типами ВПЧ чаще происходит в возрасте от 18 до 26 лет. Вакцинация против ВПЧ до начала половой жизни способна предотвратить ВПЧ-инфекцию, предраковые состояния и РШМ [25].

G.T. Chua и соавт. оценивали влияние вакцинации против ВПЧ на сексуальное поведение подростков и частоту скрининга РШМ среди китайских девушек. Связи между вакцинацией и более рискованным сексуальным поведением подростков не установлено. В исследовании также показано, что чаще вакцинируются девушки из группы риска по РШМ [26].

H. Tanaka и соавт. изучали эффективность вакцинации против ВПЧ среди девушек в возрасте 20–24 года. Исследователи сравнивали результаты цитологического исследования шейки матки у 2425 девушек с вакцинацией и без нее в период с января 2014 г. по октябрь 2016 г. Частота атипичных плоскоклеточных клеток неопределенного значения (ASCUS) составила 0,242% (1/413) среди вакцинированных женщин и 2,04% (41/2012) среди женщин без вакцинации. Выявлено, что в течение пяти лет после вакцинации

ВПЧ частота аномальных результатов цитологического исследования шейки матки у вакцинированных значительно ниже, чем у невакцинированных [27].

M. Rosa и A. Mohammadi оценивали влияние положительного результата ВПЧ-тестирования на последующее ведение девушек с диагнозом ASCUS. Установлено, что прогностическая ценность положительного теста на ВПЧ составила только 3,5 и 0% для значительной дисплазии и инвазивной карциномы соответственно. Результаты исследования также показали значительное влияние положительного результата ВПЧ-тестирования на тактику ведения пациенток врачами-клиницистами. Авторы убеждены, что ВПЧ-тестирование не должно использоваться для принятия решения о тактике ведения подростков с ASCUS [28].

Российские и зарубежные исследователи указывают на необходимость применения среди сексуально активных подростков и молодых девушек комплекса профилактических мероприятий, включающего вакцинацию, профилактические беседы, постоянное информирование о ВПЧ и способах его передачи, в целях предотвращения неоплазии и РШМ [29, 30].

Заключение

В ряде исследований выявлена связь между ранним началом половой жизни, количеством половых партнеров и риском заражения ВПЧ [13, 16, 17]. Кроме того, подтверждена связь ВПЧ с развитием CIN и РШМ [18–20, 22].

Имеющиеся на сегодняшний день данные говорят в пользу вакцинации против ВПЧ, поскольку она предотвращает предраковые состояния шейки матки. Наиболее эффективной считается тактика вакцинирования девушек и подростков до их первого сексуального контакта [23–25, 27].

Литература

1. Зиганшин А.М., Кейдар С.В., Халитова Р.Ш. и др. Вирус папилломы человека: этиология, патогенез, роль и значение в развитии рака шейки матки. Гинекология. 2023; 25 (1): 17–21.
2. Rahangdale L., Mungo C., O'Connor S., et al. Human papillomavirus vaccination and cervical cancer risk. *BMJ*. 2022; 379: e070115.
3. Petry K.U. HPV and cervical cancer. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2014; 244: 59–62.
4. Moscicki A.B. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2008; 35 (4): 633–643.
5. Бахтияров К.Р., Шукина А.С. Вирус папилломы человека – современный взгляд на проблему. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2017; 19 (12): 37–42.
6. Saslow D., Andrews K.S., Manassaram-Baptiste D., et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J. Clin.* 2016; 66 (5): 375–385.
7. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Микаелян А.В. и др. Роль папилломавирусной инфекции в патологии беременности и исходе для новорожденного (современные представления). *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 16 (2): 30–36.
8. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. *Руководство для практикующих врачей*. М., 2014; 52–71.
9. Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки. *Клинические рекомендации*. М., 2020.
10. Нарвская О.В. Вирус папилломы человека. Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика папилломавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (1): 15–22.
11. Muñoz N. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 518–527.
12. Белоцерковцева Л.Д., Майер Ю.И., Харьковская М.Н. Вакцинация подростков против ВПЧ в профилактике рака шейки матки и других вирус-ассоциированных заболеваний вульвы и влагалища. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2010; 2 (5): 91–96.

13. Байрамова Г.Р., Добровольская Д.А., Асатурова А.В. и др. Особенности ведения пациентки молодого возраста с предраковым заболеванием шейки матки. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022; 18 (1): 65–72.
14. Mroczicki A.B. Impact of HPV infection in adolescent populations. J. Adolesc. Health. 2005; 37 (6): S3–S9.
15. Crochard A., Luyts D., di Nicola S., Gonçalves M.A. Self-reported sexual debut and behavior in young adults aged 18–24 years in seven European countries: implications for HPV vaccination programs. Gynecol. Oncol. 2009; 115 (3 Suppl): S7–S14.
16. Valasoulis G., Pouliakis A., Michail G., et al. The influence of sexual behavior and demographic characteristics in the expression of HPV-related biomarkers in a colposcopy population of reproductive age Greek women. Biology. 2021; 10 (8): 713.
17. Itarat Y., Kietpeerakool C., Jampathong N., et al. Sexual behavior and infection with cervical human papillomavirus types 16 and 18. Int. J. Womens Health. 2019; 11: 489–494.
18. Павленко Е.О., Ландина О.Ю. Жидкостная цитология в диагностике цервикальной интраэпителиальной неоплазии у подростков. Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья подростков и молодежи. 2022; 69–83.
19. Мкртчян Л.С., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска при неопластических патологиях шейки матки. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2018; 27 (3): 55–64.
20. Moore G., Fetterman B., Cox J.T., et al. Lessons from practice: risk of CIN 3 or cancer associated with an LSIL or HPV-positive ASC-US screening result in women aged 21 to 24. J. Low Genit. Tract Dis. 2010; 14 (2): 97–102.
21. Bhatla N., Singhal S. Primary HPV screening for cervical cancer. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2020; 65: 98–108.
22. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. J. Obstet. Gynaecol. 2020; 40 (5): 602–608.
23. Arbyn M., Xu L., Simoons C., Martin-Hirsch P.P. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 5 (5): CD009069.
24. Drolet M., Bénéard É., Pérez N., et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019; 394 (10197): 497–509.
25. Eun T.J., Perkins R.B. Screening for cervical cancer. Med. Clin. 2020; 104 (6): 1063–1078.
26. Chua G.T., Ho F.K., Tung K.T., et al. Sexual behaviors and intention for cervical screening among HPV-vaccinated young Chinese females. Vaccine. 2020; 38 (5): 1025–1031.
27. Tanaka H., Shirasawa H., Shimizu D., et al. Preventive effect of human papillomavirus vaccination on the development of uterine cervical lesions in young Japanese women. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2017; 43 (10): 1597–1601.
28. Rosa M., Mohammadi A. Cervical cytology and human papillomavirus testing in adolescent women: implications in management of a positive HPV test. Patholog. Res. Int. 2014; 165690.
29. Лещева М.Ю., Астапенко Е.Ф., Габбасова Н.В. Актуальные аспекты этиологии и профилактики рака шейки матки. Опухоли женской репродуктивной системы. 2022; 18 (1): 97–102.
30. Thanasis I., Lavranos G., Gkogkou P., Paraskevis D. Understanding of young adolescents about HPV infection: how health education can improve vaccination rate. J. Cancer Educ. 2020; 35 (5): 850–859.

The Effect of Highly Oncogenic Human Papillomavirus on the Development of CIN and Breast Cancer in Sexually Active Adolescents and Young Girls

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, P.O. Nikiforova⁵, O.S. Koryagina⁶, I.N. Kovshova⁶, A.M. Almyasheva⁶

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ Center for Reproductive Health of Adolescents in the Moscow Region on the basis of the Dolgoprudnenskaya Central City Hospital

⁵ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center

⁶ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Some types of human papillomavirus (HPV) cause various diseases, including cancer. The main route of HPV transmission is unprotected sexual contact, especially among young girls and adolescents who are not sufficiently aware of contraceptive methods and the risks of sexually transmitted diseases. Sexually active adolescents and young girls are at high risk of HPV infection. According to the results of the analysis of literary sources, a link has been established between the persistence of HPV and the development of neoplasia, and subsequently cervical cancer. That is why early prevention of HPV infection, including vaccination, among adolescents should be a priority.

Keywords: human papillomavirus, cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia, vaccination, sexually active adolescents

Клиническая фармакология Суперлимфа при заболеваниях урогенитального тракта через призму уровней реализации его эффектов

Т.А. Юшкова, д.м.н., Е.В. Слабинская, А.А. Яковлев

Адрес для переписки: Елизавета Вадимовна Слабинская, slabliza@yandex.ru

Для цитирования: Юшкова Т.А., Слабинская Е.В., Яковлев А.А. Клиническая фармакология Суперлимфа при заболеваниях уrogenитального тракта через призму уровней реализации его эффектов. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 44–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-44-53

В статье рассматриваются механизмы действия лекарственного препарата Суперлимф в соответствии с уровнем реализации его эффекта при заболеваниях уrogenитального тракта.

Ключевые слова: *иммуностропный препарат, комплекс естественных цитокинов, интерлейкины, Toll-подобные рецепторы, фактор некроза опухоли альфа, противомикробные пептиды, врожденный и адаптивный иммунитет*

Введение

Имуностропный препарат Суперлимф представляет собой фракцию противомикробных (протегрин-подобных) пептидов и естественный комплекс цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ) 1, 2, 6, фактора некроза опухоли альфа, фактора, ингибирующего миграцию фагоцитов, трансформирующего фактора роста бета. Суперлимф обладает широким спектром влияния на клетки, участвующие в реакциях врожденного иммунитета: макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры. Препарат активирует фагоцитоз, выработку ИЛ, фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерферона (ИФН) альфа и гамма моноцитами, индуцирует противоопухолевую активность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию лейкоцитов. Вследствие активации клеток макрофагально-моноцитарного ряда под влиянием Суперлимфа активируются механизмы адаптивного клеточного и гуморального иммунного ответа. Рассмотрим механизмы действия лекарственного препарата в соответствии с уровнем реализации эффекта при заболеваниях уrogenитального тракта.

Механизмы действия Суперлимфа в соответствии с уровнем реализации эффекта

Согласно Государственному реестру лекарственных средств, препарат Суперлимф определяется по фармакотерапевтической группе как стимулятор репа-

рации тканей. Репаративной называют регенерацию, протекающую вследствие повреждения или утраты какой-либо части тела или ткани. Это сложный динамичный процесс, высокодинамичный каскад сигналов, поддерживаемый множеством клеточных событий, которые должны быть тесно скоординированы для эффективного восстановления. В настоящее время регенерация представляет собой отдельное направление медицины – регенеративная медицина.

К сожалению, практикующий врач нечасто сталкивается с достижениями регенеративной медицины в силу того, что данное направление зачастую носит экспериментальный характер. Методы и препараты не входят в клинические рекомендации, нередко имеют высокую стоимость, а о принципах и механизмах действия рассказывается только на профильных образовательных мероприятиях. Вместе с тем известно, что методы регенеративной медицины направлены на адекватное восстановление структуры и функции поврежденного органа или ткани. Значит, они способны повышать качество жизни, продлевать трудоспособный возраст, снижать затраты на длительное лечение пациентов с хроническими заболеваниями [1].

Методы регенеративной медицины принято ассоциировать с использованием стволовых клеток, клеток-предшественников, выделенных из разных аллогенных органов, задействованных в процессе производства организмом новых клеток для замещения старых и нормализации работы имеющихся [1].



За последние два десятилетия были проведены исследования с использованием стволовых клеток при ряде хронических урологических состояний, при которых традиционная терапия оказалась неудовлетворительной, например дисфункции мочевого пузыря, стрессовом недержании мочи, эректильной дисфункции, травме уретры, острой почечной недостаточности и ишемической травме почек [2].

Доказано, что трансплантация разных стволовых клеток из разнообразных источников в полость матки влияет на эндометрий (предотвращает развитие фиброза, повышает количество желез, стимулирует ангиогенез, увеличивает толщину эндометрия, лучше формирует тканевые структуры), что приводит к повышению частоты наступления беременности [3, 4].

Нередко механизм действия объясняется высвобождением различных биоактивных молекул трансплантированными стволовыми клетками, которые модулируют воспаление, различные иммунные реакции. В конечном счете активируются тканеспецифичные клетки-предшественники, что приводит к регенерации [5–8].

Несмотря на впечатляющие эффекты стволовых клеток, сохраняется ряд серьезных негативных рисков, в частности опасность неконтролируемого роста (при пересадке некоторые клетки остаются недифференцированными и пролиферирующими), неопределенность в отношении долгосрочных эффектов индуцированного плюрипотентного состояния. Кроме того, известно, что соматические клетки за время жизни организма накапливают в своих геномах изменения, которые могут отражаться на свойствах полученных из них плюрипотентных клеток. Перепрограммирование может активировать онкогены, из-за чего возрастает риск возникновения опухолей или тератокарцином [9, 10].

Наряду с методом стволовых клеток существуют другие методы, демонстрирующие регенеративный эффект, с использованием аллогенных клеток. Имеются доказательства применения аутологичной плазмы, богатой тромбоцитами, для стимуляции регенерации эндометрия в клинических ситуациях с нарушением роста эндометрия и рубцеванием [11]. В обзорах данный метод рассматривают как альтернативную стратегию лечения пациенток с тонким эндометрием и рецидивирующей неудачей имплантации [12].

В урологической практике аутологичную плазму, богатую тромбоцитами, успешно используют в качестве инстилляций и инъекций при заболеваниях мочевого пузыря в качестве стимулятора регенерации [13–17].

Посредством секреции альфа-гранул тромбоцитов плазма, богатая тромбоцитами, увеличивает высвобождение факторов роста, молекул адгезии и хемокинов, которые, взаимодействуя с местной средой, способствуют дифференцировке, пролиферации и регенерации клеток [18, 19]. Вместе с тем тромбоциты как основные компоненты плазмы, богатой

тромбоцитами, содержат свыше 1100 различных регуляторных молекул [20]. То есть механизм действия обосновывается не собственно введенными клетками, а непосредственно содержащимися в них сигнальными эффекторами.

Для регенеративных эффектов структур эндометрия доказано использование другого типа клеток из аутологичной периферической крови – мононуклеаров (МНК), состоящих из Т-, В- и НК-клеток, моноцитов и дендритных клеток. Это направление также рассматривают как новую лечебную процедуру, при которой развивается начальное воспаление, необходимое для имплантации. Данная процедура демонстрирует высокую эффективность [21]. Установлено, что введение мононуклеаров периферической крови независимо от стадии эмбриона и типа цикла увеличивает частоту клинической беременности и живорождения у пациенток, перенесших рецидивирующие неудачи имплантации [22]. На данный момент качество доказательств, полученных в рандомизированных клинических исследованиях внутриматочной инфузии МНК, остается умеренным, в то время как для всех остальных видов терапии/вмешательств оно варьируется от низкого до очень низкого [23].

В целом механизм действия любой клеточной терапии включает выработку цитокинов, факторов роста, блокирование антител, пролиферацию В-клеток, снижение активности НК-клеток, увеличение количества Th2 и Treg и уменьшение числа Th1 и Th17 [24] за счет совокупности всех веществ-мессенджеров, выпущенных имплантированными клетками наружу, включая микровезикулы и экзосомы, а также другие важные факторы, растворенные в жидкости. Обширный арсенал биоактивных молекул, секретлируемых клетками, именуют секретомом. Секретом продемонстрировал значительный терапевтический эффект в регенеративной медицине. Изучение терапевтического потенциала секретомы позволило исследователям воспроизвести противовоспалительные, проангиогенные и трофические эффекты клеточных технологий без использования самих клеток. В настоящее время секретом считается наиболее предпочтительным для регенеративной медицины по сравнению с традиционной клеточной терапией [25].

Использование бесклеточного секретомы позволяет избежать проблем с туморогенностью, иммунореактивностью и неправильной дифференцировкой, связанной с клеточной терапией [26–29]. Более того, доказано, что супернатанты (жидкая фаза, остающаяся после того, как нерастворимые вещества осаждаются в процессе центрифугирования или осаждения), полученные из МНК, незначительно отличаются от секретомы стволовых клеток в отношении пролиферации клеток [30].

В настоящее время исследования использования секретомы с целью регенерации тканей охватывают большое количество областей медицины – от диабетической стопы до урологической практики, где

демонстрируется значительная эффективность [25]. В Европе на основе секрета МНК готовится к выпуску коммерческий препарат [31]. Тем не менее разработка секретомной терапии в мире все еще происходит медленно: крайне необходимы масштабируемые и соответствующие GMP процедуры выделения, информация о терапевтическом механизме действия, дозировках, способах введения и новых рецептурах, способных доставлять растворимые белки неинвазивным способом [32].

К тому моменту, когда в современной литературе секретомную терапию назвали прорывом в регенеративной медицине, а клиническое исследование 2015 г. (ClinicalTrials.gov: NCT02284360) стало первым в мире исследованием регенерации кожи на основе секрета [33], в России уже был разработан и опубликован (1987 г.) метод извлечения секрета из мононуклеаров и его стабилизации. В 2005 г. была опубликована работа, обобщающая клинический опыт комплексного лечения осложненного раневого процесса [34]. Термин «секретом» был введен только в 2004 г. [35]. На момент создания методики в России существовал термин «лимфокины» – биологически активные вещества, синтезируемые и выделяемые всеми популяциями лимфоцитов. С их помощью осуществляются кооперация, координация и регуляция функции клеток [36]. Соответственно метод, а впоследствии и препарат, разрешенный к обращению на территории России, содержащий супернатант лимфокинов (секрета) МНК, был назван Суперлимфом. Примечательно, что до настоящего времени данный метод имеет самый большой опыт клинического применения (при разных нозологиях). Метод, неоднократно демонстрировавший регенеративный, противовоспалительный и антибактериальный эффекты и отсутствие побочных явлений, подтвержден в более чем 200 научно-клинических работах [37].

Выделяют следующие уровни реализации эффектов: системный, органный, клеточный, субклеточный, рецепторный, биохимический и генетический.

Действие Суперлимфа начинается на рецепторном уровне, а именно с взаимосвязи с Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptors, TLR). TLR – сигнальные образ-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors, PRR) врожденной иммунной системы, через которые запускаются гены, ответственные за синтез провоспалительных цитокинов. Система врожденного иммунитета сфокусирована на нескольких высококонсервативных структурах микроорганизмов, которые получили название молекулярных паттернов, ассоциированных с патогеном (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), а соответствующие им рецепторы – образ-распознающих рецепторов, или PRR [38]. Лекарственный препарат связывается с TLR-2- и TLR-4-, а также TLR-3-, TLR-7-, TLR-9-рецепторами (причем TLR-2 отвечает за защиту клетки от апоптоза, TLR-4 проявляет себя как важный регулятор выживаемости нейтрофилов, а TLR-3, TLR-7, TLR-9 отвечают за активацию лизосомальных ферментов). Эффект Суперлимфа на генетическом уровне заключается в повышении экспрессии TLR. Эта взаимосвязь очень важна, поскольку при хроническом эндометрите первичным звеном в формировании реактивности эндометрия к чужеродным агентам считаются TLR. При активации TLR бактериями, вирусами, простейшими и любыми другими экзогенными и эндогенными факторами запускается каскад последовательных внутриклеточных реакций, инициирующих в ядре транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, ИФН и антимикробных пептидов. Так, на фоне применения Суперлимфа при дисплазии шейки матки уменьшается вирусная нагрузка, что обусловлено активацией показателей врожденного иммунитета как в слизистой оболочке цервикального канала, так и во влагалище за счет активации экспрессии генов TLR-2 и TLR-9 (рис. 1) [39].

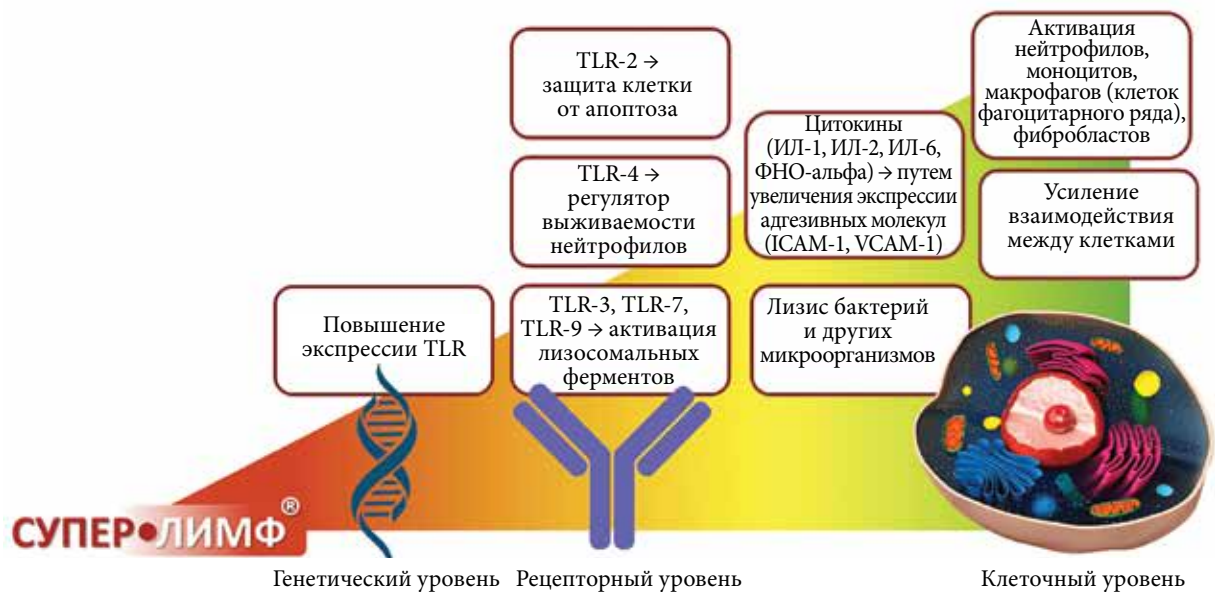


Рис. 1. Эффекты Суперлимфа при дисплазии шейки матки

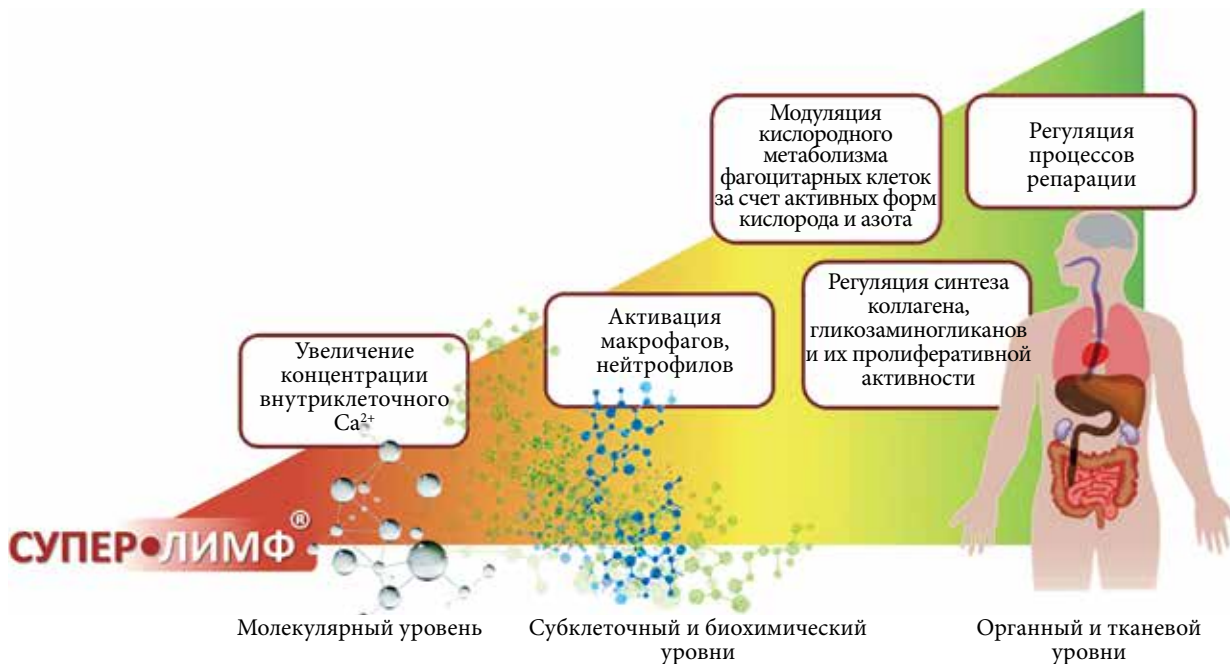


Рис. 2. Эффекты Суперлимфа в комплексном лечении пациенток с хроническим сальпингофоритом

Реализация эффектов регуляции состояния TLR неоднократно отмечалась в исследованиях у больных хроническим рецидивирующим циститом, при котором значительную роль играет дисбаланс факторов врожденного иммунитета. Наиболее значимыми из них при инфекции мочевыводящих путей являются мембранные рецепторы TLR-2 и TLR-4 и противомикробный пептид бета-дефензин-1 (HBD-1). У пациенток с хроническим бактериальным циститом отмечалось достоверное увеличение экспрессии генов TLR-2 в 6,9 раза, TLR-4 – в 2,6 раза, а также снижение экспрессии гена HBD-1 в 13,6 раза по сравнению со здоровыми женщинами. Соответственно при инстиляции препарата Суперлимф непосредственно в мочевой пузырь спустя шесть месяцев после комбинированной терапии с применением антибиотиков у больных циститом наблюдалась нормализация показателей уровня экспрессии генов TLR-2, TLR-4 и HBD-1 до аналогичных значений в группе здоровых женщин, что позволило сократить количество рецидивов у женщин с хроническим бактериальным циститом [40].

Исследование с использованием препарата в суппозиториях расширило понимание регуляции экспрессии генов TLR. В начале терапии отмечалось увеличение экспрессии гена TLR-2 у женщин, получавших Суперлимф 25 ЕД, в 4,5 раза ($p = 0,08$), что свидетельствовало об усиленном распознавании лигандов и активации защитной функции мукозального иммунитета мочеполового тракта. Ближе к завершению курса терапии уровни ФНО-альфа, TLR-2, TLR-4 снижались, что свидетельствовало об уменьшении воспалительной реакции и наступлении фазы реконвалесценции, а следовательно, об иммунорегуляторном действии препарата Суперлимф [41].

Клеточный уровень реализации эффекта лекарственного препарата характеризуется активацией нейтро-

филов, моноцитов, макрофагов (клеток фагоцитарного ряда), фибробластов и усилением взаимодействия между этими клеточными элементами. Развитие молекулярного уровня реализации Суперлимфа заключается в увеличении концентрации внутриклеточных ионов кальция и последующей модуляции кислородного метаболизма фагоцитарных клеток за счет активных форм кислорода и азота, что приводит к активации данных клеток (макрофагов, нейтрофилов). Это отражает биохимический и субклеточный уровни реализации. Например, действие препарата на фибробласты кожи человека, пародонта и роговицы состоит в регуляции синтеза коллагена, гликозаминогликанов и их пролиферативной активности [42, 43], тем более что фибробласты кожи, являющейся самостоятельным эндокринным и иммунным органом, регулируют процессы репарации. Это в свою очередь характеризует тканевой и органный уровни реализации эффектов. Неполноценность первичного звена реагирования, то есть нарушение базовых механизмов врожденного иммунитета, таких как распознавание и фагоцитоз возбудителя, приводит к недостаточной продукции провоспалительных цитокинов и развитию хронической воспалительной реакции. Наличие последнего в высоком цилиндрическом эпителии матки препятствует наступлению беременности. Хронический эндометрит – самостоятельная причина бесплодия у 18,8% женщин и фактор невынашивания беременности у 52,1% пациенток [44–46]. Например, на фоне применения Суперлимфа в комплексном лечении пациенток с хроническим сальпингофоритом повышается уровень нейтрофильных пептидов лейкоцитов в сыворотке крови, что в свою очередь активирует противомикробную защиту и регулирует механизмы врожденного и адаптивного иммунитета (рис. 2) [47].

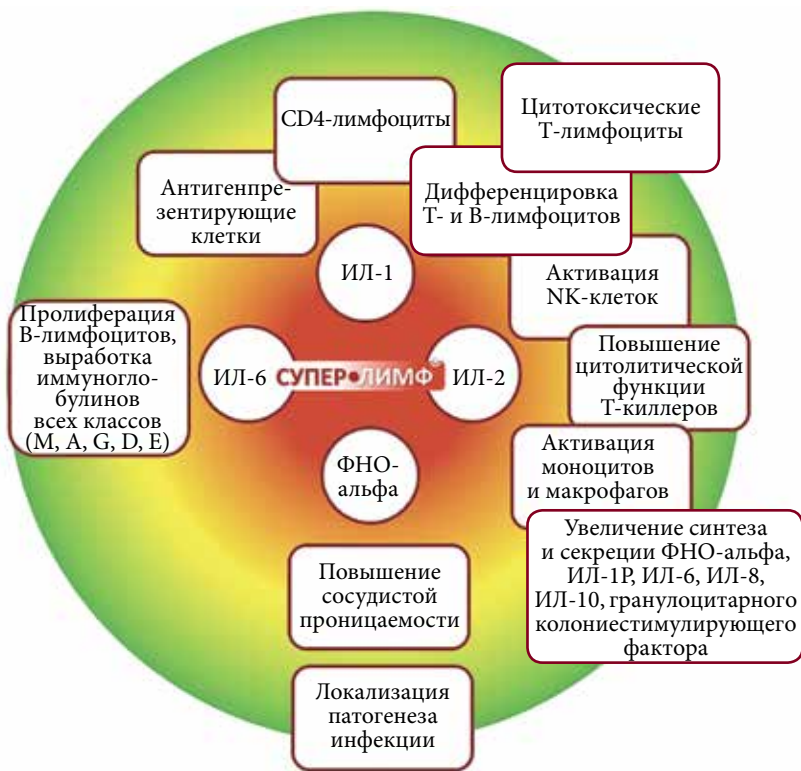


Рис. 3. Системные эффекты Суперлимфа, связанные с выработкой медиаторов воспаления

Цитокины (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа) активизируют хемотаксис нейтрофилов, усиливают адгезию гранулоцитов и моноцитов к эндотелию за счет увеличения экспрессии адгезионных молекул, в частности молекул межклеточной адгезии 1-го типа ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1), с последующим их выходом из сосудистого русла в очаг повреждения, что приводит к бурной воспалительной реакции и быстрому уничтожению инфекционных агентов, поскольку:

- ИЛ-1 активизирует антигенпрезентирующие клетки и CD4-лимфоциты, влияет на дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, активизирует цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки, участвует в регуляции продукции других цитокинов;
- ИЛ-2 повышает цитолитическую функцию Т-киллеров и NK-клеток, активизирует моноциты и макрофаги, которые повышают синтез и секрецию ФНО-альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6, ИЛ-8, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора;
- ИЛ-6 является кофактором пролиферации В-лимфоцитов и самостоятельным дифференцировочным фактором. Он равномерно стимулирует выработку иммуноглобулинов всех классов;
- лекарственный препарат активизирует и контролирует дифференцировку и выживаемость В-лимфоцитов (этот путь активации В-лимфоцитов сопровождается усилением выброса кальция, фосфорилированием некоторых киназ, усилением эндоцитоза, синтеза

иммуноглобулинов (М, А, G, D, E) и рассматривается как альтернативный путь активации В-лимфоцитов;

- под влиянием ФНО-альфа местно повышается сосудистая проницаемость, которая направлена на локализацию патогенеза инфекции у входных ворот и характеризуется классическими признаками воспаления (отек, болезненность, покраснение). Системные эффекты связаны с выработкой медиаторов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-гамма) (рис. 3) [46].

Так, применение Суперлимфа у больных хроническим бактериальным простатитом (ХБП)/синдромом хронической тазовой боли воспалительного характера эффективно в 72% случаев. При этом существенно изменяется уровень провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов в эякуляте, что свидетельствует о регуляции механизмов врожденного иммунитета в простате при использовании комплекса цитокинов в лечении больных ХБП [48, 49].

В современных работах показано, что в группе Суперлимфа увеличение активности противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13) и снижение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-12) влияют на более выраженное увеличение подвижности сперматозоидов на 42,3%, снижение уровня MAR-теста на 64,7%, окислительного стресса сперматозоидов на 56,1%, а также фрагментацию ДНК сперматозоидов на 25,6% по сравнению с группой без Суперлимфа [50]. В свою очередь у больных абактериальным хроническим простатитом в ассоциации с герпетической инфекцией Суперлимф демонстрирует хорошие непосредственные и отдаленные результаты, уменьшает выраженность клинических симптомов заболевания в более короткие сроки и положительно влияет на динамику воспалительного процесса [51, 52].

Тенденция к снижению ИЛ-8 отмечается также и в цервикальной слизи при хроническом эндометрите. Положительные значения изучаемого показателя наблюдаются у 100% обследованных. Уровни ИЛ-8 у пациенток, получающих Суперлимф, колеблются в пределах 1588–2100 пг/мл в отличие от первоначальных результатов – 2000–4000 пг/мл. Следовательно, Суперлимф оказывает иммунорегулирующее действие на уровень ИЛ-8, который стимулирует функциональную активность лейкоцитов и макрофагов в очаге инфекции [45, 47, 53].

Экзогенная цитокиноterapia, то есть применение Суперлимфа, при хроническом эндометрите способствует восстановлению процессов ангиогенеза в ткани эндометрия и улучшает показатели ее репродуктивной функции [44]. Эффективность подтверждена в проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом ослепленном исследовании, в котором посредством иммуногистохимического изучения биоптатов эндометрия доказано статистически значимое снижение выраженности хронического эндометрита. В частности, добавление локальной цитокиноtherapy в адьювантном режиме к противомикробной therapy хронического эндометрита приводило к более высокому удельному весу элиминации микробных агентов из полости матки [54].

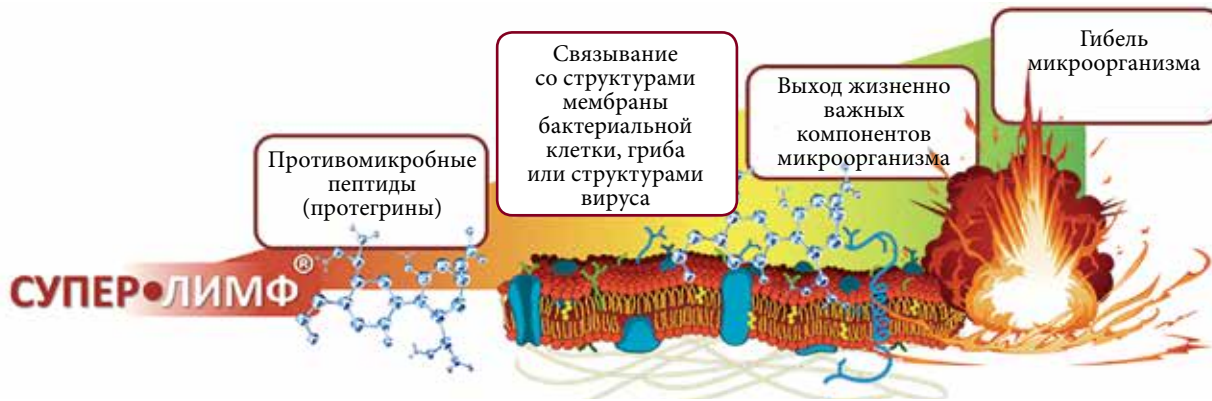


Рис. 4. Реализация противовоспалительного эффекта Суперлимфа

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 2252 пациенток самым значимым доказательством иммунологических эффектов на органном маточном уровне в группе Суперлимфа по сравнению с группой без него стало увеличение показателей наступления беременности в 1,5 раза независимо от приема прогестерона. У пациенток с продолжительностью бесплодия пять лет и более частота наступления беременности увеличилась более чем в три раза, риск выкидышей в ранние сроки снизился в 6,3 раза, риск преждевременных родов – в 2,5 раза, риск преэклампсии, гипоксии и задержки роста плода – в два раза [55, 56].

Кроме того, под влиянием экзогенных цитокинов меняется собственный цитокиновый фон тканей, что индуцирует приток в очаг в основном мононуклеарных фагоцитов, в связи с чем воспалительная реакция приобретает локальный и менее выраженный характер. Это определяет системный уровень реализации противовоспалительного эффекта препарата и имеет большое значение при воспалении предстательной железы, когда наиболее выраженные изменения наблюдаются в системе врожденного иммунитета: страдает функциональная активность моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, изменяется баланс про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 4) [48].

30 ЛЕТ

научных исследований

БОЛЕЕ 150

научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ

клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний¹
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Ликвидирует воспаление, **активирует репаративные процессы**, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021



РЕКЛАМА

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

Больше информации на сайте:

www.superlimf.ru



000 «ЦИ «Иммунохелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербакская д.53 к.15,
Тел/факс: +(495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro". //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Иванкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов - Суперлимфу". //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведрова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.

Противовоспалительный компонент лекарственного средства, представленный противомикробными пептидами (протегрины), не позволяет процессу принять гиперергический характер с аутолизом неповрежденных тканей. Протегрины, будучи поверхностно-активными веществами, электростатически связываются с отрицательно заряженными структурами мембраны бактериальной клетки и образуют мультимерные поры, через которые осуществляется выход жизненно важных компонентов микроорганизма (ионов калия, фосфорсодержащих соединений, аминокислот, нуклеотидов, коферментов). В результате происходит подавление дыхания, окислительного фосфорилирования, репликации, транскрипции и синтеза белков, то есть ключевых метаболических процессов микробных клеток, и соответственно их гибель. Так, при воспалительных процессах мочеполовой системы коррекция иммунных нарушений и антибактериальное действие за счет противомикробных пептидов лекарственного препарата позволяют повысить эффективность элиминации патогенов, в том числе адгезированных, в слизистую оболочку урогенитального тракта и нормализовать уровень условно-патогенных возбудителей [41, 57, 58].

Действие Суперлимфа на микобактерии туберкулеза реализуется по крайней мере через два механизма. В случае с чувствительным штаммом *Mycobacterium tuberculosis* наблюдается прямое антимикобактериальное действие за счет противомикробных пептидов, входящих в состав препарата. В то же время эффект на резистентный штамм *M. tuberculosis* связан с регуляцией функций макрофагов, фагоцитировавших *M. tuberculosis*. В данном случае бактерицидная активность фагоцитов стимулируется цитокинами лекарственного препарата, что приводит к усилению выработки ими активных форм кислорода и азота, продукции аутологичных цитокинов и в целом способствует уничтожению внутриклеточных патогенов [59].

Вместе с тем лекарственный препарат оказывает прямое и опосредованное действие за счет цитокинов – активирует выход лизосомальных ферментов лейкоцитов, в частности катепсинов, которые лизируют бактерии и расщепляют захваченные в процессе фагоцитоза чужеродные агенты. Установлено прямое ингибирующее действие препарата на рост *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов [43, 60].

Суперлимф демонстрирует и антикандидозную активность в отношении музейных штаммов и клинических изолятов *Candida albicans*. Нормоценоз наблюдается у 83% пациентов после семи дней терапии Суперлимфом совместно со стандартным лечением (66% в отсутствие Суперлимфа) и сохраняется у 70% в течение шести месяцев (52% без Суперлимфа).

Применение Суперлимфа в составе комплексной терапии хронического рецидивирующего цервицита позволяет добиться статистически значимых результатов в отношении элиминации вируса папилломы человека высокого онкогенного риска: у 93,02% пациенток рецидивы хронического цервицита в течение года отсутствуют [61, 62].

На фоне цитокинотерапии при дисплазии шейки матки у беременных вирусная нагрузка снижается в 1,2 раза для вируса папилломы человека онкогенного типа группы А9 и в 1,8 раза – для группы А7. Отмечается двукратное увеличение экспрессии ФНО-альфа и десятикратное – НВD-1 и TLR-9 и TLR-2 в цервикальном канале. В эпителии влагалища уровень TLR-9 возрастает в 5,3 раза [44, 63].

Особенностью терапевтического эффекта Суперлимфа является топическая физиологическая регуляция патологического процесса [64]. Физиологичность действия лекарственного препарата выражается в локальной (топической) стимуляции функциональной активности клеток фагоцитарного ряда (моноцитов и нейтрофилов). Препарат активирует фагоцитоз, выработку собственных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, способствует гибели внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления, не только увеличивает активность естественных киллеров, но и индуцирует выброс противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10), осуществляющих хелперную функцию формирования как клеточного, так и гуморального иммунитета. За счет противомикробных пептидов (эндогенных антибиотиков) лекарственный препарат снижает гиперразвитие воспалительных реакций, локализует очаг воспаления, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов, способствует ангиогенезу.

Эффективность препарата Суперлимф подтверждают результаты европейских исследований секрета, выделенного из мононуклеаров периферической крови. Такие данные получены в доклинических испытаниях на моделях животных и в клинических исследованиях с участием людей [65].

Фармакологические знания расширяются благодаря использованию современных научных методов, подтверждающих, что секретом мононуклеаров периферической крови изменяет сигнатуру транскриптома в сердце, печени и селезенке после экспериментального острого инфаркта миокарда [66], ослабляет активацию тучных клеток и базофилов [67], активирует проангиогенные и антипротеолитические процессы в клетках цельной крови и защищает эндотелиальный барьер [68], подавляет образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [69], ослабляет гипертрофическое рубцевание кожи [70].



Заключение

Клиническая фармакология лекарственного препарата Суперлимф, являющегося стимулятором репарации тканей, иммуномодулятором с противомикробной активностью, при фармакотера-

пии заболеваний урогенитального тракта связана с реализацией его эффектов через рецепторный, генетический, клеточный, молекулярный, биохимический, субклеточный, органический и системный уровни. ❄

Литература

1. Пронина Е.А., Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Иванов А.Н. Современные направления и перспективы развития регенеративной медицины. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 3.
2. Panda A. Stem cell in urology – are we at the cusp of a new era? *Transl. Androl. Urol.* 2018; 7 (4): 653–658.
3. Lv Q., Wang L., Luo X., Chen X. Adult stem cells in endometrial regeneration: molecular insights and clinical applications. *Mol. Reprod. Dev.* 2021; 88 (6): 379–394.
4. Azizi R., Aghebati-Maleki L., Nouri M., et al. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium: stem cell-based therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 102: 333–343.
5. Saha S., Roy P., Corbitt C., Kakar S.S. Application of stem cell therapy for infertility. *Cells.* 2021; 10 (7): 1613.
6. Watt F.M., Ryan R.D. The therapeutic potential of stem cells. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2010; 365 (1537): 155–163.
7. Mao F., Tu Q., Wang L., et al. Mesenchymal stem cells and their therapeutic applications in inflammatory bowel disease. *Oncotarget.* 2017; 8 (23): 38008–38021.
8. Carvello M., Lightner A., Yamamoto T., et al. Mesenchymal stem cells for perianal Crohn's disease. *Cells.* 2019; 8 (7): 764.
9. Акопян А.С., Белоусов Д.Ю., Рысулы М.Р., Куликов А.В. Некоторые актуальные проблемы клинических исследований стволовых клеток. *Качественная клиническая практика*. 2010; 1: 22–28.
10. Корель А.В., Кузнецов С.Б. Направленное перепрограммирование соматических клеток: преимущества и недостатки индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2018; 4.
11. Aghajanova L., Houshdaran S., Balayan S., et al. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2018; 35 (5): 757–770.
12. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rouholamin S., et al. Intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in women undergoing assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 137: 103078.
13. Jhang J.F., Jiang Y.H., Hsu Y.H., et al. Improved urothelial cell proliferation, cytoskeleton and barrier function protein expression in the patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome after intravesical platelet-rich plasma injection. *Int. Neurourol. J.* 2022; 26 (Suppl 1): S57–S67.
14. Jiang Y.H., Jhang J.F., Hsu Y.H., et al. Urothelial health after platelet-rich plasma injection in intractable recurrent urinary tract infection: improved cell proliferation, cytoskeleton, and barrier function protein expression. *Low Urin. Tract Symptoms.* 2021; 13: 271–278.
15. Donmez M.I., Inci K., Zeybek N.D., et al. The early histological effects of intravesical instillation of platelet-rich plasma in cystitis models. *Int. Neurourol. J.* 2016; 20: 188–196.
16. Jiang Y.H., Kuo Y.C., Jhang J.F., et al. Repeated intravesical injections of platelet-rich plasma improve symptoms and alter urinary functional proteins in patients with refractory interstitial cystitis. *Sci. Rep.* 2020; 10: 15218.
17. Mirzaei M., Daneshpajooch A., Farsinezhad A., et al. The therapeutic effect of intravesical instillation of platelet rich plasma on recurrent bacterial cystitis in women: a randomized clinical trial. *Urol. J.* 2019; 16: 609–613.
18. Mercuri S.R., Vollono L., Paolino G. The Usefulness of platelet-rich plasma (PRP) for the treatment of vitiligo: state of the art and review. *Drug Des. Devel. Ther.* 2020; 14: 1749–1755.
19. Hesselner M.J., Shyam N. Platelet-rich plasma and its utility in medical dermatology: a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019; 81: 834–846.
20. Boswell S.G., Cole B.J., Sundman E.A., et al. Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthroscopy.* 2012; 28: 429–439.
21. Sheikhsari G., Pourmoghdam Z., Danaii S., et al. Etiology and management of recurrent implantation failure: a focus on intra-uterine PBMC-therapy for RIF. *J. Reprod. Immunol.* 2020; 139: 103121.
22. Maleki-Hajiagha A., Razavi M., Rezaeinejad M., et al. Intrauterine administration of autologous peripheral blood mononuclear cells in patients with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *J. Reprod. Immunol.* 2019; 131: 50–56.
23. Busnelli A., Somigliana E., Cirillo F., et al. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 1747.
24. Pourakbari R., Ahmadi H., Yousefi M., Aghebati-Maleki L. Cell therapy in female infertility-related diseases: emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. *Life Sci.* 2020; 258: 118181.
25. Sun D.Z., Abelson B., Babbar P., Damaser M.S. Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for regenerative urology. *Nat. Rev. Urol.* 2019; 16 (6): 363–375.

26. Breitbach M., Bostani T., Roell W., et al. Potential risks of bone marrow cell transplantation into infarcted hearts. *Blood*. 2007; 110 (4): 1362–1369.
27. Kunter U., Rong S., Boor P., et al. Mesenchymal stem cells prevent progressive experimental renal failure but maldifferentiate into glomerular adipocytes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (6): 1754–1764.
28. Foudah D., Redaelli S., Donzelli E., et al. Monitoring the genomic stability of in vitro cultured rat bone-marrow-derived mesenchymal stem cells. *Chromosome Res.* 2009; 17 (8): 1025–1039.
29. Jeong J.O., Han J.W., Kim J.M., et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. *Circ. Res.* 2011; 108 (11): 1340–1347.
30. Korf-Klingebiel M., Kempf T., Sauer T., et al. Bone marrow cells are a rich source of growth factors and cytokines: implications for cell therapy trials after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (23): 2851–2858.
31. Beer L., Mildner M., Gyöngyösi M., Ankersmit H.J. Peripheral blood mononuclear cell secretome for tissue repair. *Apoptosis*. 2016; 21 (12): 1336–1353.
32. Bari E., Ferrarotti I., Torre M.L., et al. Mesenchymal stem/stromal cell secretome for lung regeneration: the long way through 'pharmaceuticalization' for the best formulation. *J. Control. Release*. 2019; 309: 11–24.
33. https://cluster.meduniwien.ac.at/mnc/news/single-view/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=1817&cHash=317a1cd9f936f63b862e121fa90ddb02.
34. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В., Ярема В.И. Суперлимф в комплексном лечении осложненного раневого процесса // www.immunopathology.com/ru/article.php?article=169.
35. Tjalsma H., Antelmann H., Jongbloed J.D.H., et al. Proteomics of protein secretion by bacillus subtilis: separating the 'secrets' of the secretome. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68 (2): 207–233.
36. Биологический энциклопедический словарь. 2-е изд., испр. М.: Советская энциклопедия, 1986.
37. <https://www.dissercat.com/search?q=%D1%81%D1%83%D0%BF%D0%B5%D1%80%D0%BB%D0%B8%D0%BC%D1%84>.
38. Козлов И.Г. Лекарственные воздействия через рецепторы врожденного иммунитета. М., 2005.
39. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. *Акушерство и гинекология*. 2018; 11: 22–29.
40. Свитич О.А., Ганковская Л.В., Беренштейн А.В. и др. Исследование показателей врожденного иммунитета (TLR2, TLR4 И HBD1) в эпителиальных клетках слизистой оболочки уретры при хроническом бактериальном цистите. *Медицинская иммунология*. 2016; 18 (5): 469–474.
41. Саидова А.С., Аполихина И.А., Ганковская Л.В. и др. Эффективность применения цитокинотерапии в комплексном лечении пациенток с хроническим рецидивирующим циститом. *Медицинский оппонент*. 2021; 2 (14): 59–69.
42. Ковальчук Л.В., Чадаев А.П. Влияние комплекса цитокинов на раневой процесс в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1997; 6: 680–689.
43. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В. и др. «Суперлимф» в комплексном лечении осложненного раневого процесса. М., 2006.
44. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С. и др. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2019; 12: 98–104.
45. Elweza A.E., Ezz M.A., Acosta T.J., et al. A proinflammatory response of bovine endometrial epithelial cells to active sperm in vitro. *Mol. Reprod. Dev.* 2018; 85 (3): 215–226.
46. Trimble C.L., Method M., Leitao M., et al. Management of endometrial precancers. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120: 1160.
47. Брошюра исследователя «Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности препарата „Суперлимф“, суппозитории ректальные и вагинальные 25 ЕД, производства ООО „Альффарм“, Россия в комплексной терапии у пациенток с острым приступом хронического рецидивирующего неосложненного цистита». Версия документа: 1.0 от 25.01.2017. ООО «ЦИ «ИММУНОХЕЛП», Россия.
48. Вирясов А.В. Роль комплекса цитокинов (Суперлимф) в лечении больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2007.
49. Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В. Хронический простатит категории 3В/синдром хронической тазовой боли и сексуальной дисфункции. *Андрология и генитальная хирургия*. 2015; 16 (4): 18–26.
50. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Вторушина В.В. и др. Применение комплекса природных противомикробных пептидов и цитокинов при мужском бесплодии и хроническим простатите. *Урология*. 2022; 2: 43–53.
51. Кульчавеня Е.В., Шевченко С.Ю., Баранчукова А.А. Антимикробные пептиды в лечении больных хроническим простатитом, ассоциированным с вирусом герпеса. *Вестник урологии*. 2023; 11 (1): 42–51.
52. Гяургиев Т.А., Кузьменко А.В., Кузьменко В.В. Эффективность различных режимов цитокинотерапии в комплексном лечении мужчин с хроническим абактериальным простатитом. *Урология*. 2023; 1.



53. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 139–146.
54. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022; 2.
55. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Остроменский В.В., Кукарская И.И. Течение и исходы беременности у пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции, получавших комплексное лечение с использованием препарата суперлимф (рандомизированное клиническое исследование «ТЮЛЬПАН»). Акушерство и гинекология. 2023; 1.
56. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021; 20 (6).
57. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Левченко В.А. Иммунокоррекция цитокинами. Вестник РГМУ. 2002; 3: 6–11.
58. Чернова Н.И., Перламутров Ю.Н., Петрова И.С. Эффективность комплекса противомикробных пептидов в терапии рецидивирующих воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта, обусловленных сочетанной инфекцией. Клиническая дерматология и венерология. 2018; 17 (3): 70–79.
59. Гвоздева Ю.В. Изучение антимикобактериального действия комплекса природных цитокинов и противомикробных пептидов: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2010.
60. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2005; 1: 57–60.
61. Межевитинова Е.А., Донников А.Е., Абакарова П.Р., Прилепская В.Н. Локальная цитокинотерапия в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки. Гинекология. 2019; 21 (1).
62. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Панфилова Ю.О., Шматкова А.С. Новый подход к лечению рецидивирующего хронического цервицита, ассоциированного с ВПЧ-инфекцией, с помощью локальной цитокинотерапии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (4): 19–27.
63. Селина Н.Н., Роговская С.И., Созаева Л.Г. и др. Индукторы мукозального иммунитета в комбинации с радиоволновой эксцизией шейки матки при лечении пациенток с тяжелыми интраэпителиальными поражениями шейки матки. Клинические и иммунологические аспекты. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (2): 107–118.
64. Ковальчук Л.В. Врожденный и приобретенный иммунитет: клинические проблемы. Золотые страницы Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М.: Видокс, 2016; 128–141.
65. Laggner M., Gugerell A., Bachmann C., et al. Reproducibility of GMP-compliant production of therapeutic stressed peripheral blood mononuclear cell-derived secretomes, a novel class of biological medicinal products. Stem. Cell Res. Ther. 2020; 11 (1): 9.
66. Mildner C.S., Copic D., Zimmermann M., et al. Secretome of stressed peripheral blood mononuclear cells alters transcriptome signature in heart, liver, and spleen after an experimental acute myocardial infarction: an in silico analysis. Biology (Basel). 2022; 11 (1): 116.
67. Laggner M., Acosta G.S., Kitzmüller C., et al. The secretome of irradiated peripheral blood mononuclear cells attenuates activation of mast cells and basophils. EBioMedicine. 2022; 81: 104093.
68. Copic D., Direder M., Schossleitner K., et al. Paracrine factors of stressed peripheral blood mononuclear cells activate proangiogenic and anti-proteolytic processes in whole blood cells and protect the endothelial barrier. Pharmaceutics. 2022; 14 (8): 1600.
69. Klas K., Ondracek A.S., Hofbauer T.M., et al. The effect of paracrine factors released by irradiated peripheral blood mononuclear cells on neutrophil extracellular trap formation. Antioxidants (Basel). 2022; 11 (8): 1559.
70. Vorstandlechner V., Copic D., Klas K., et al. The secretome of irradiated peripheral mononuclear cells attenuates hypertrophic skin scarring. Pharmaceutics. 2023; 15 (4): 1065.

Clinical Pharmacology Superlymph in Diseases of the Urogenital Tract Through the Prism of the Levels of Implementation of Its Effects

T.A. Yushkova, PhD, Ye.V. Slabinskaya, A.A. Yakovlev

Perm State Pharmaceutical Academy

Contact person: Yelizaveta V. Slabinskaya, slabliza@yandex.ru

The article discusses the mechanisms of action of the drug Superlymph in accordance with the level of realization of its effect in diseases of the urogenital tract.

Keywords: immunotropic drug, natural cytokine complex, interleukins, Toll-like receptors, tumor necrosis factor alpha, antimicrobial peptides, innate and adaptive immunity

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ ООО «Чайка Кунцево», Москва

Современный взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, М.А. Филатова⁴, К.С. Рашоян^{1,4}

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Филатова М.А., Рашоян К.С. Современный взгляд на этиологию и патогенез первичной дисменореи. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 54–57.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-54-57

В статье рассмотрены причины возникновения дисменореи, проанализированы факторы риска и их влияние на патогенез заболевания.

Ключевые слова: дисменорея, патогенез, простагландины, лейкотриены, вазопрессин, брадикинин, окситоцин

Дисменорея – это синдром, основным клиническим признаком которого является боль внизу живота накануне и во время менструации [1]. Кроме боли внизу живота симптомокомплекс дисменореи может включать:

- психоэмоциональные симптомы (раздражительность, депрессия, тревожность, анорексия или булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса, сонливость, нарушение глубины и ритма сна);
- вегетативные симптомы (головная боль, тошнота и рвота, диарея или запор, тенезмы, вздутие живота, боль в области поясницы, учащенное мочеиспускание, повышение температуры тела, ощущение жара, потливость, головокружение и синкопальные состояния);
- обменно-эндокринные симптомы (кожный зуд, артралгии, отеки, полиурия, рвота).

В редких случаях отмечается атипичное течение дисменореи, когда ведущей жалобой становится не боль, а иные, менее специфичные симптомы, беспокоящие пациентку в большей степени. Болевой синдром при этом может быть слабо выраженным или отсутствовать.

Дисменорея считается наиболее распространенной гинекологической проблемой у женщин всех возрастов и рас и одной из наиболее частых причин тазовой боли [2]. Распространенность дисменореи существенно варьируется – от 12 до 90% [3]. Симптомы обычно проявляются в подростковом возрасте и могут привести к пропуску занятий в школе и отсутствию на работе, а также к ограничениям в социальной, академической и спортивной деятельности, что говорит не только о медицинской, но и о социально-экономической актуальности проблемы [4].

По данным зарубежных авторов, количество пропусков занятий в школах достигает 10–20% и более [5, 6]. Интернет-опрос свыше 32 000 голландских женщин в возрасте 15–45 лет показал, что в среднем количество нетрудоспособных дней – 1,3 в год при среднем снижении производительности на 23,2 дня в год [7].

Факторы риска и их влияние на патогенез

По разным данным, среди женского населения в возрасте 10–20 лет первичная дисменорея встречается с частотой 43–90%. С увеличением гинекологического возраста этот показатель возрастает и достигает пика на пятом году после менархе [8].

Дисменорея обычно не возникает до установления овуляторных менструальных циклов. Этот процесс занимает от нескольких месяцев до нескольких лет после менархе в зависимости от индивидуальной скорости созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Примерно от 18 до 45% подростков имеют овуляторные циклы через два года после менархе, от 45 до 70% – через 2–4 года, 80% – через четыре-пять лет [9].

Одни исследователи опровергают гипотезу о связи первичной дисменореи с овуляцией [10], другие находят повышенную частоту овуляторных циклов среди пациенток с дисменореей, хотя дисменорея также может сопровождать и ановуляторные циклы, особенно на фоне обильных кровотечений с крупными фрагментами эндометрия [11]. С учетом противоречивого характера данных особенно патогенеза дисменореи у подростков требуют дальнейшего изучения.

Факторы риска, связанные с тяжелой дисменореей, также включают курение, стресс, употребление кофеин-содержащих напитков, раннее ме-

нархе, меноррагии [12–14]. Распространенность первичной дисменореи снижается с возрастом. Вторичная дисменорея развивается в более позднем возрасте.

Не исключена семейная предрасположенность к первичной дисменорее [12, 14]. Снижение риска связано с более ранним возрастом первых родов, более высоким паритетом и использованием гормональных контрацептивов [12].

Распространенность дисменореи среди молодых женщин неизменно высока и не обусловлена экономической ситуацией в стране [15]. Увеличение индекса массы тела ассоциируется с увеличением тяжести дисменореи [16].

Изменение качественного состава пищи, в частности употребление яиц, может способствовать повышению уровня полиненасыщенных жирных кислот в организме, а следовательно, профилактике развития дисменореи [17].

Патогенез первичной дисменореи: роль простагландинов

Ключевая роль в развитии первичной дисменореи отводится простагландинам E2 и F2-альфа. Физиологическая роль данных веществ состоит в обеспечении менструальной реакции за счет следующих эффектов [18]:

- сокращение спиральных артериол, приводящее к ишемии и отторжению эндометрия;
- сокращение мышц тела матки;
- расслабление мышц шейки матки.

На образование, высвобождение и утилизацию простагландинов влияют многочисленные факторы: стимуляция нервов, гипоксия, механическое растяжение органа, уровень половых гормонов, экология [19]. Воздействие указанных факторов в случае дисменореи может привести к росту уровня простагландинов, неадекватному для физиологического течения менструации, и соответственно к более тяжелому течению дисменореи.

Порочный круг патогенеза первичной дисменореи включает в себя:

- регресс желтого тела перед менструацией;
- снижение секреции половых гормонов (прогестерона и эстрадиола);
- активацию ферментов фосфолипазы A2 и циклооксигеназы (ЦОГ) 2-го типа в ответ на снижение уровня половых гормонов и связанное с ним уменьшение интенсивности кровоснабжения эндометрия;
- увеличение продукции арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран и далее простагландинов (преимущественно F2-альфа) из арахидоновой кислоты в эндометрии.

Кроме того, простагландины вызывают сокращение спиральных артериол функционального слоя эндометрия, формируется ишемия эндометрия. Ишемия эндометрия увеличивает образование

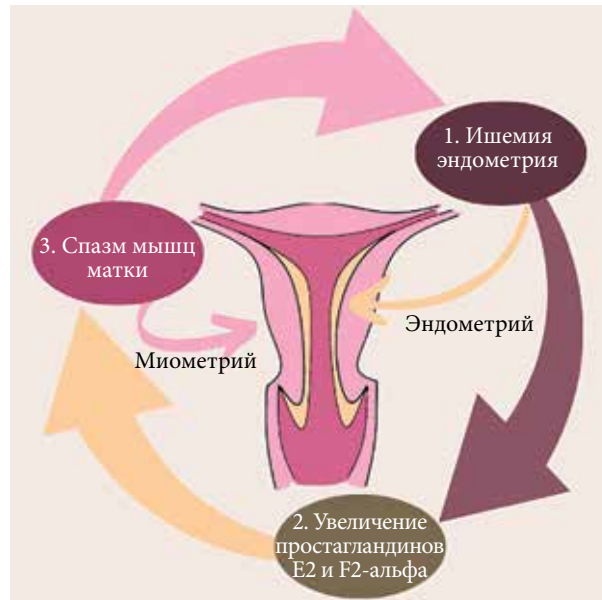


Схема патогенеза первичной дисменореи

фосфолипазы A2. При первичной дисменорее в эндометрии возрастает активность фосфолипазы A2, что приводит к увеличению выработки арахидоновой кислоты. Возрастает продукция простагландинов из арахидоновой кислоты за счет фермента ЦОГ-2. Из-за чрезмерного для обеспечения нормальной менструальной реакции количества образовавшихся простагландинов начинаются дискоординированные сокращения миометрия. Эти сокращения неритмичные, возникают с высокой частотой (более четырех-пяти в течение десяти минут), нередко начинаются с повышенного базального тонуса (свыше 10 мм рт. ст.) и приводят к повышению внутриматочного давления (свыше 150–180 мм рт. ст., иногда более 400 мм рт. ст.) [20]. Когда маточное давление превышает артериальное, развивается ишемия мышечного слоя матки, накапливаются анаэробные метаболиты, стимулирующие болевые нейроны типа C, что приводит к дисменорее. Активация рецепторов растяжения, вероятно, также играет роль в восприятии боли. Ишемия миометрия и эндометрия приводит к еще большему усилению образования простагландинов.

В упрощенном виде схема патогенеза первичной дисменореи представлена на рисунке.

Эта гипотеза подтверждается доказательствами:

- эндометриальные концентрации простагландинов E2 и F2-альфа в менструальной жидкости и ткани эндометрия повышены у пациенток с первичной дисменореей и коррелируют с выраженностью боли [21–23];
- доплеровские исследования показывают, что женщины с первичной дисменореей имеют повышенные индексы сопротивления маточных артерий во время менструации по сравнению с женщинами без дисменореи [24, 25];

- женщины с первичной дисменореей, получающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), отмечают улучшение симптомов с течением времени одновременно со снижением внутриматочного давления/сократимости и уровня простагландинов в менструальной жидкости [26, 27].

Дополнительные факторы

Роль вазопрессина

В исследованиях показано, что у женщин с дисменореей концентрация вазопрессина в плазме крови во время менструации повышена [28]. Введение вазопрессина усиливает сократительную активность матки, снижает маточный кровоток и способствует развитию дисменореи. Инфузия вазопрессина приводит к повышению концентрации простагландина F₂-альфа в плазме крови. Действие вазопрессина не блокируется препаратами антипростагландинового ряда. Возможно, именно это объясняет в ряде случаев неэффективность лечения дисменореи. Однако доказано, что комбинированные оральные контрацептивы способствуют снижению содержания данного вещества, что подтверждает правомочность одновременного лечения пероральными контрацептивами и антипростагландиновыми препаратами.

Роль брадикинина и окситоцина

Брадикинин и окситоцин модулируют выброс простагландинов за счет изменения подачи субстрата окисления (свободных жирных кислот), видимо, через кальциевый ток. Отмечается положительная обратная связь между содержанием простагландинов и действием окситоцина [29].

Литература

1. Геворгян А.П., Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Арсланян К.Н. Первичная дисменорея девочек-подростков как предиктор развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Проблемы репродукции*. 2017; 23 (3): 77–85.
2. Vlachou E., Owens D.A., Lavdaniti M., et al. Prevalence, wellbeing, and symptoms of dysmenorrhea among university nursing students in Greece. *Diseases*. 2019; 7 (1): 5.
3. Исенова С.Ш., Сапаралиева А.М., Абдыкалыкова Б.И. Современный взгляд на эпидемиологию, медико-социальную значимость, причины и механизм развития дисменореи (обзор литературы). *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2020; 2: 18–23.
4. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary dysmenorrhea: diagnosis and therapy. *Obstet. Gynecol.* 2020; 136 (5): 1047–1058.
5. Arafa A., Saleh L., Shawky S. Association between menstrual disorders and school absenteeism among schoolgirls in South Egypt. *Int. J. Adolesc. Med. Health*. 2019; 34 (1).
6. Acheampong K., Baffour-Awuah D., Ganu D., et al. Prevalence and predictors of dysmenorrhea, its effect, and coping mechanisms among adolescents in Shai Osudoku District, Ghana. *Obstet. Gynecol. Int.* 2019; 2019: 5834159.
7. Schoep M.E., Adang E.M.M., Maas J.W.M., et al. Productivity loss due to menstruation-related symptoms: a nationwide cross-sectional survey among 32 748 women. *BMJ Open*. 2019; 9 (6): e026186.
8. Лебедев В.А., Пашков В.М., Игнатко И.В., Кузьмина Т.Е. Выбор метода терапии первичной дисменореи. *Трудный пациент*. 2020; 1–2.
9. Bitzer J., Genazzani A.R., Brincat M. Dysmenorrhea, premenstrual syndrome, and premenstrual dysphoric disorder 3, *frontiers in gynecological endocrinology, ISGE Series*, Springer International Publishing Switzerland, 2014.

Лейкотриены

Экспериментальные данные позволяют предположить, что лейкотриены наряду с простагландинами тоже играют самостоятельную роль в патогенезе дисменореи, и объяснять некоторые виды дисменореи, устойчивые к лечению НПВП. Кроме того, лейкотриеновой теорией можно объяснить случаи дисменореи у женщин без повышенного уровня простагландинов в менструальной крови.

Лейкотриеновые рецепторы широко распространены в эндометрии и гладкой мускулатуре матки. В ряде исследований у пациенток с менструальной болью отмечались высокие уровни лейкотриенов в эндометрии и гладких мышцах матки [30].

Чем обусловлена резистентность к НПВП у данной группы пациенток? Фермент ЦОГ, который ингибируется под действием НПВП, катализирует реакцию превращения арахидоновой кислоты в циклический эндопероксид простагландин E₂. В результате синтез простагландинов резко уменьшается, и начинают преобладать лейкотриены. Высокая концентрация нейтрофилов обуславливает повышенный синтез лейкотриенов, особенно при аномально высоком уровне полиморфных нейтрофилов в менструальной жидкости.

Заключение

Несмотря на большое количество мировых данных о патогенезе дисменореи, эта тема требует дальнейшего изучения. Расширение знаний о патогенезе поможет в создании новых более эффективных и безопасных средств борьбы с ней, что в перспективе приведет к значительному экономическому эффекту за счет уменьшения количества нетрудоспособных рабочих и учебных дней, а также повышению качества жизни женщин. ❁



10. Akman A.O., Bozdog G., Pehlivan-türk-Kizilkan M., et al. Menstrual cycle pain is independent of ovulation in adolescents with primary dysmenorrhea. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2021; 34 (5): 635–642.
11. Seidman L.C., Brennan K.M., Rapkin A.J., Payne L.A. Rates of anovulation in adolescents and young adults with moderate to severe primary dysmenorrhea and those without primary dysmenorrhea. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2018; 31 (2): 94–101.
12. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol. Rev.* 2014; 36: 104–113.
13. Wang L., Wang X., Wang W., et al. Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61 (12): 1021–1026.
14. Duman N.B., Yildirim F., Vural G. Risk factors for primary dysmenorrhea and the effect of complementary and alternative treatment methods: sample from Corum, Turkey. *Int. J. Health Sci. (Qassim)*. 2022; 16 (3): 35–43.
15. Armour M., Parry K., Manohar N., et al. The prevalence and academic impact of dysmenorrhea in 21,573 young women: a systematic review and meta-analysis. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2019; 28 (8): 1161–1171.
16. Takata K., Kotani K., Umino H. The relationship between body mass index and dysmenorrhea in the general female population. *J. Clin. Med. Res.* 2023; 15 (4): 239–242.
17. Трутко О.Д., Янковец М.В., Бик-Мухаметова Я.И. Значение особенностей менструальной функции и образа жизни в развитии дисменореи / Проблемы и перспективы развития современной медицины. Сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. Гомель, 2021; 75–77.
18. Jensen D.V., Andersen K.B., Wagner G. Prostaglandins in the menstrual cycle of women. A review. *Dan. Med. Bull.* 1987; 34 (3): 178–182.
19. Lin S.Y., Yang Y.C., Lin C.C., et al. Increased incidence of dysmenorrhea in women exposed to higher concentrations of NO, NO₂, NO_x, CO, and PM_{2.5}: a nationwide population-based study. *Front. Public Health.* 2021; 9: 682341.
20. Dawood M.Y. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (2): 428–441.
21. Chan W.Y., Dawood M.Y., Fuchs F. Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979; 135 (1): 102–108.
22. Chan W.Y. Prostaglandins and nonsteroidal antiinflammatory drugs in dysmenorrhea. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1983; 23: 131–149.
23. Lundström V., Gréen K. Endogenous levels of prostaglandin F_{2α} and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrhoeic women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 130 (6): 640–646.
24. Sen E., Ozdemir O., Ozdemir S., Atalay C.R. The relationship between serum ischemia-modified albumin levels and uterine artery Doppler parameters in patients with primary dysmenorrhea. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2020; 42 (10): 630–633.
25. Altunyurt S., Göl M., Altunyurt S., et al. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J. Reprod. Med.* 2005; 50 (4): 251–255.
26. Feng X., Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: a network meta-analysis. *Mol. Pain.* 2018; 14: 1744806918770320.
27. Milsom I., Andersch B. Effect of ibuprofen, naproxen sodium and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhoea. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1984; 91 (11): 1129–1135.
28. Буралкина Н.А., Батырова З.К., Кумыкова З.Х. Возможности терапии первичной дисменореи у молодых женщин. Клинический случай. *Гинекология.* 2021; 23 (3): 267–269.
29. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Простагландины и антипростагландины в патогенезе возникновения и лечении первичной дисменореи. *Гинекология.* 2017; 19 (4): 4–10.
30. Naaz M., Sabuwala J., Naaz A., et al. Role of monteleukast in dysmenorrhoea world. *J. Pharmac. Med. Res.* 2020; 6 (11): 66–72.

Modern View on the Etiology and Pathogenesis of Primary Dysmenorrhea

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, M.A. Filatova⁴, K.S. Rashoyan^{1,4}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ LLC 'Chaika Clinics', Moscow

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

The article discusses the causes of dysmenorrhea, analyzes risk factors and their impact on the pathogenesis of the disease.

Keywords: *dysmenorrhea, pathogenesis, prostaglandins, leukotrienes, vasopressin, bradykinin, oxytocin*

¹ Морозовская детская городская клиническая больница, Москва

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

³ Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода и COVID-19: этиология и патогенез

А.Ю. Курмангалеева¹, Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3,4}, С.А. Короткова¹, Г.Т. Осипова, к.м.н.¹

Адрес для переписки: Алия Юнусовна Курмангалеева, askarova-aliya@yandex.ru

Для цитирования: Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода и COVID-19: этиология и патогенез. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 58–64.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-58-64

Проведен анализ научных работ, размещенных в eLibrary, PubMed, Google Scholar, за 2020–2023 гг. Проанализированы клинические рекомендации «Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде», методические рекомендации Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей» и временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Прослеживается отчетливая связь между ростом количества госпитализированных девочек раннего репродуктивного возраста с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода (АМК ПП) и перенесенным COVID-19.

В целях улучшения прогнозирования и оптимизации тактики ведения и лечения девочек с АМК ПП и перенесенной коронавирусной инфекцией проанализированы воздействие COVID-19 на АМК ПП, особенности их этиологии и патогенеза. Учитывая высокую степень хронического течения и тенденцию к рецидивам, необходимо разработать методiku, позволяющую оценить вероятность повторного случая АМК ПП, в том числе исходя из патогенетических особенностей воздействия COVID-19 на менструальный цикл.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, аномальные маточные кровотечения, пубертатный период, менструальный цикл, репродуктивное здоровье

Мировое сообщество столкнулось с чрезвычайной ситуацией – вспышкой новой коронавирусной инфекции. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 31 мая 2023 г. в мире зарегистрировано 767 млн подтвержденных случаев заболевания COVID-19, в том числе 6,9 млн случаев смерти. По состоянию на 1 июня 2023 г. введено 13,3 млрд доз вакцин.

Среди заболевших дети составляют не более 11%. В структуре заболевших COVID-19 на долю новорожденных и детей первого года жизни приходится 2,2 и 14,5% соответственно, на детей от года до трех лет – 11,9%, от трех до семи лет – 14,9%, от восьми до 13 лет – 24,2%, 14–17 лет – 34,5%. У детей до года и подростков тяжелые формы течения COVID-19 встречаются чаще. Однако легкое и бессимптомное течение коронавируса у детей



не исключает нежелательного постковидного синдрома, к которому в том числе относятся нарушения менструального цикла: аномальные маточные кровотечения (АМК), нерегулярный менструальный цикл, дисменорея. Основными факторами риска тяжелой формы COVID-19 считаются неблагоприятный преморбидный фон (заболевания легких, врожденные пороки сердца, бронхолегочная дисплазия, болезнь Кавасаки); иммунодефицитные состояния различного генеза, в том числе вирус иммунодефицита человека (чаще заболевают дети старше пяти лет), пневмония, коинфекция с респираторно-синцитиальной инфекцией [1, 2]. Обычно дети заболевают после контакта с заболевшими взрослыми. К основным симптомам коронавирусной инфекции у детей относят лихорадку, непродуктивный кашель, интоксикацию (миалгию, тошноту, слабость), боль в горле, заложенность носа, боль в животе, диарею (у детей встречается чаще, чем у взрослых), рвоту. Около 25% детей переносят инфекцию бессимптомно.

С начала пандемии COVID-19 в мире родилось свыше 200 млн детей [3]. Исследователи медицинского центра Ирвинга Колумбийского университета провели исследование с участием 255 младенцев, рожденных с начала пандемии коронавирусной инфекции. 144 из них подверглись воздействию COVID-19. Ученые сравнили развитие этих детей с развитием детей, рожденных до 2020 г. Установлена четкая взаимосвязь между пандемией COVID-19 и нейроразвитием новорожденных. Младенцев в возрасте шести месяцев оценивали по шкале-опроснику Ages & Stages Questionnaire (ASQ-3) и сравнивали с детьми контрольной группы. Показано, что дети, рожденные в период пандемии, независимо от статуса матери по SARS-CoV-2, имели значительно более низкие баллы в отношении общей и мелкой моторики и личностно-социальных качеств по сравнению с теми, кто родился до 2020 г. [4].

С учетом тенденции к росту гинекологической патологии среди девочек пубертатного периода (ПП) выявление заболеваний с нарушением менструального цикла заслуживает особого внимания в целях профилактики, своевременной диагностики и лечения, сохранения будущего репродуктивного потенциала. По данным центров репродуктивного здоровья детей и подростков Москвы и Московской области, частота госпитализаций по поводу АМК ПП возросла как у впервые выявленных пациенток с маточными кровотечениями, так и у девочек с АМК в анамнезе. В структуре детской гинекологической патологии АМК ПП составляет 25–30% от обратившихся за медицинской помощью. По данным ряда опросов, у 60–70% девочек-подростков нарушения менструального цикла значительно ухудшают качество жизни, у 33–69% заболевание имеет хроническое течение [5–8].

Согласно клиническим рекомендациям, к АМК ПП относят кровотечения, характеризующиеся нару-

шением объема, продолжительности и частоты, возникшие в период от начала наступления менструации до 17 лет 11 месяцев 28 дней включительно [9]. У девочек ПП менструации возникают в среднем через два года после роста молочных желез, средний возраст менархе – 12,7 года [8, 10]. АМК ПП неблагоприятно влияют на физическое, социальное и эмоциональное благополучие. В первые два года становления менструального цикла продолжительность менструации не должна превышать восьми дней. Длительность менструального цикла от первого дня менструации до первого дня следующей менструации не должна выходить за пределы 21–45 дней, а общий объем кровопотери – не превышать 80 мл (для удобства применяют косвенные показатели, такие как смена гигиенических средств каждые два часа и в ночное время, выход сгустков более 2,5 см, признаки анемизации). Термин АМК введен вместо устаревших понятий «ювенильное маточное кровотечение» и «дисфункциональное маточное кровотечение».

К хроническим маточным кровотечениям ПП относят кровотечение из матки, чрезмерное по продолжительности, объему кровопотери, частоте и/или регулярности у девочек-подростков в возрасте от менархе до 17 лет включительно, повторяющееся на протяжении большинства дней за последние шесть месяцев [9, 10].

Комитетом Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) в 2018 г. были установлены параметры нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения (таблица [10]).

Классификация АМК ПП

Согласно рекомендациям FIGO 2011 г. (с дополнениями от 2018 г.), АМК ПП классифицируют, как и у женщин репродуктивного возраста, вне беременности [11, 12].

АМК вследствие органических причин (структурной патологии) (PALM) включают в себя:

- полип (polyp) (АМК-Р) – полипы эндометрия и эндоцервикса: железистые, железисто-фиброзные, фиброзные;
- аденомиоз (adenomyosis) (АМК-А): диффузную и узловую формы;
- лейомиому (leiomyoma) (АМК-Л): субмукозную миому (Lam) и другие формы миом, не деформирующие полость матки (L0);
- малигнизацию (malignancy) (АМК-М) и гиперплазию (hyperplasia): согласно классификации ВОЗ 2014 г. (в редакции от 2020 г.), гиперплазию эндометрия без атипии и гиперплазию эндометрия с атипией.

К АМК вследствие неорганических причин (COEIN) относят:

- коагулопатию (coagulopathy) (АМК-С): болезнь Виллебранда, тромбоцитопатию, острую лейкемию;

Параметры нормального менструального цикла и аномального маточного кровотечения

Категория	Характеристика
Частота	Отсутствие менструации или кровотечений – аменорея Частые (< 24 дней) Нормальные (от 24 до 38 дней). Редкие (> 38 дней)
Регулярность	Регулярные (вариабельность цикла ≤ 9 дней) Нерегулярные (вариабельность цикла > 9 дней)
Длительность	Нормальная (≤ 8 дней) Длительная (> 8 дней)
Объем (обильность)	Обильные Нормальные Скудные
Межменструальные кровотечения	Беспорядочные Циклические (предсказуемые) в начале, середине или конце цикла

- овуляторную дисфункцию (ovulatory dysfunction) (АМК-О): гиперпролактинемия, нервно-психические расстройства, нарушение пищевого поведения, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), врожденную дисфункцию коры надпочечников, гипотиреоз, синдром Кушинга, гормонально активные опухоли и др.;
- эндометриальные факторы (endometrial) (АМК-Е): нарушение ангиогенеза, рецепции, повышенный синтез E2, простаглицлина, эндотелина и др.;
- ятрогенные (iatrogenic) (АМК-И): прием лекарственных средств или использование внутриматочных систем. Особую актуальность во время пандемии приобрела первичная тромбопрофилактика (назначение прямых оральных антикоагулянтов) в связи с неконтрольным приемом;
- не относящиеся ни к какой из категорий или еще не классифицированные (not yet classified) (АМК-Н) [12, 13].

Кроме того, среди причин маточных кровотечений рассматривают заболевания надпочечников или щитовидной железы, гипоталамический синдром, СПКЯ, патологию яичников, опухоли и опухолевидные образования, мочекаменную болезнь. Например, перекрут яичников приводит к нарушению питания органа, что может вызвать гормональные нарушения. Опухоли и опухолевидные образования яичников способны секретировать эстрогены или андрогены [14, 15].

Этиология АМК ПП и COVID-19

Сегодня многие гинекологи, оказывая помощь девочкам репродуктивного периода, не обращают внимания на нарушения менструального цикла в первые два года после менархе, ошибочно полагая, что нерегулярные менструации и маточные кровотечения у подростков – естественный признак полового созревания. Между тем природа подобных заболеваний часто обусловлена рядом причин. Этиопатогенетические аспекты развития АМК ПП многообразны: генетические факторы, на-

следственность, осложненное течение беременности и родов у матерей пациенток, коагулопатии, гормональный дисбаланс, вирусный и бактериальный генез, стресс. COVID-19 может стать триггером маточных кровотечений у девочек раннего репродуктивного возраста. В пубертатном периоде репродуктивная система чувствительна к эндогенным и экзогенным факторам риска из-за незрелости гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Полиэтиология и разнообразие форм АМК в период полового созревания нередко приводят к задержке терапевтических вмешательств или затрудняют лечение в силу изменения терапевтических подходов. Обычно это выражается в несвоевременной либо недостаточной оценке эндокринных нарушений или структурных пороков развития и опухолевых образований в эндометрии, сосудистой сети, миометрии. Кроме того, не уделяется должного внимания психоэмоциональным расстройствам в клинике маточных кровотечений в период полового созревания.

В 95% случаев при АМК ПП наблюдают овуляторную дисфункцию в связи с незрелостью гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, синдром поликистозных яичников диагностируется в 59% случаев, нарушения гемостаза – в 20%, в частности болезнь Виллебранда – в 36% случаев [16].

По данным ряда исследований, 2/3 менструальных циклов становятся овуляторными лишь спустя четыре-пять лет с момента менархе. К 14 годам овуляторные циклы регистрируются лишь у 1/3 девочек. Зрелый тип функционирования формируется постепенно, от менархе до 18 лет с постепенным увеличением овуляторных циклов [17, 18].

Органическая патология (PALM) выявляется у 10% девочек-подростков [9, 19]

Основные нарушения менструального цикла и потенциальные причины, связанные с пандемией COVID-19, подразделяют на гипоталамо-гипофизарные, яичниковые и эндометриальные.



К гипоталамо-гипофизарным причинам относят:

- последствия пандемии, например психологический стресс, изменение веса/рациона питания, что способно привести к дизритмичному высвобождению гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ);
- стресс, вызванный вакцинацией.

Кроме того, критическое состояние вследствие COVID-19 может привести к гипоталамическому гипогонадизму. Среди причин вследствие воздействия на яичники выделяют непосредственное влияние на выработку эстрадиола/прогестерона, что может спровоцировать АМК, поскольку рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) присутствуют в яичниках.

К эндометриальным причинам относят:

- воспаление: COVID-19 и методы его лечения могут влиять на врожденную иммунную систему и приводить к воспалительной реакции эндометрия. Вакцинация также потенциально способна влиять на врожденную иммунную систему, но любой эффект скорее всего будет проходящим;
- гипоксию: дисфункция эндотелиальных клеток с COVID-19 вызывает вазоконстрикцию артериол эндометрия во время менструации;
- стресс (АМК на фоне за нарушения овуляции);
- коагуляцию: COVID-19 связан с нарушением свертываемости крови, что может привести к менструальной кровопотере. Терапевтические антикоагулянты также могут увеличить менструальную кровопотерю;
- ятрогенный фактор: лечение COVID-19 стероидами отражается на местном уровне глюкокортикоидов в эндометрии, что приведет к нарушению менструальной кровопотери.

На фоне изоляции и социального дистанцирования, реализованных в качестве стратегии борьбы с COVID-19, отмечалось повышение уровня психологического стресса, тревоги и депрессии, а также ухудшение самочувствия в целом, особенно у девочек и женщин репродуктивного возраста [20]. Пандемия повлияла на увеличение веса [21].

Как известно, психологический стресс служит фактором риска гипоталамического гипогонадизма, который приводит к изменению менструального цикла или его отсутствию [22]. Доказана связь между изменением веса и нарушением менструального цикла. Имеются недостаточно обоснованные данные, указывающие на нарушение менструального цикла вследствие изменения режима питания, злоупотребления алкоголем и повышения уровня физической активности [23].

Ожирение – важная проблема неинфекционного характера, которая сопровождается многочисленными видами коморбидности, включая нарушение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, и соответственно нарушением менструального цикла. На фоне ожирения риск заражения вирусной инфекцией, в частности

COVID-19, тяжелого течения заболевания и летального исхода повышается. Карантинные меры, принятые вследствие пандемии COVID-19, и дистанционное обучение привели к ухудшению режима дня, увеличению стресса, снижению физической активности, нарушению режима питания, что в свою очередь способствовало увеличению веса среди детей и подростков. В США, согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), во время пандемии скорость увеличения индекса массы тела возросла почти в два раза.

Одной из важнейших задач современной медицины является изучение нарушений менструального цикла при ожирении, поскольку ожирение может влиять на возраст наступления менархе, формирование менструальной функции и циклическую активность яичников [17, 18, 24].

Патогенез АМК ПП и COVID-19

Возникновение овуляторных менструальных циклов требует регулярного взаимодействия гипоталамуса, гипофиза, яичника и эндометрия. Импульсы ГнРГ в гипоталамусе индуцируют секрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) из гипофиза. Эти гонадотропины индуцируют развитие доминантного фолликула в одном из антральных фолликулов – кандидате на овуляцию. ЛГ стимулирует деление тека-клеток и выработку андрогенов, ФСГ – деление гранулезных клеток и преобразовывает андрогены в эстрадиол (Е2). Уровень Е2 продолжает повышаться в фолликулярной фазе. Когда Е2 превышает критический уровень (> 200 пг/мл в течение двух дней), содержание ГнРГ возрастает, что вызывает всплеск ЛГ. Всплеск ЛГ активирует протеолитические ферменты и приводит к разрыву фолликулов и лютеинизации гранулезных и тека-клеток, а следовательно, к заметному увеличению выработки прогестерона [25]. Е2 индуцирует пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия, рост и васкуляризацию железы, а также выработку рецепторов Е2 и прогестерона, тем самым подготавливая эндометрий к ответу на лютеиновую продукцию прогестерона. Прогестерон стабилизирует утолщающийся эндометрий, влияя на выработку ключевых белков, таких как матриксные металлопротеиназы 1, 3 и 9, которые разрушают внесосудистый и стромальный матрикс [26]. Прогестерон также стимулирует выработку тканевого фактора и ингибитора активатора плазминогена 1, ускоряя коагуляцию и стабилизацию сгустка [27, 28].

Потенциал гипофиза реагировать на стимуляцию ГнРГ и положительный эффект обратной связи Е2 постепенно улучшаются после менархе. Через пять лет после менархе 75% циклов становятся овуляторными, и этот показатель увеличивается на протяжении последующих нескольких лет, достигая 80% [29, 30]. Задержка или отсутствие

овуляции (физиологическая или обусловленная СПКЯ) приводит к отсутствию прогестерона и чрезмерной выработке E2 из фолликулов яичников. В результате наблюдаются пролиферация эндометрия и склонность к маточным кровотечениям как по времени, так и по количеству.

Ановуляция приводит к хроническому воздействию эстрогенов на органы-мишени, включая эндометрий, и избыточной пролиферации, трофическим нарушениям, локальному отторжению и кровотечению. Кроме того, длительность и объем кровопотери нередко зависят от способности сосудов к спазму, вторичных нарушений в системе свертывания крови, процессов регенерации эндометрия и полноценного отторжения пролиферативного эндометрия [31].

На фоне нарушения гормональной функции яичников в ПП нередко развивается гиперэстрогения, обусловленная дефицитом прогестерона. В таких случаях уровень ФСГ может быть нормальным или повышенным при нормальной или сниженной концентрации ЛГ. Поскольку гонадотропная функция еще не полностью сформирована в этом возрасте, фолликулогенез в яичниках нарушается и провоцирует маточное кровотечение [5, 14].

Механизм воздействия SARS-CoV-2 на менструальный цикл в ПП полностью не изучен, однако предполагается, что инфекция влияет на рецепторы АПФ2, широко экспрессируемого в матке, яичниках, эндометрии. Эстрогены стимулируют экспрессию АПФ2 в эндотелиальных клетках, оказывая положительное воздействие при борьбе с COVID-19. Прогестерон наряду с эстрогенами обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствами и тормозит цитокиновый шторм. Рецепторы прогестерона экспрессируются в различных клетках иммунной системы, в том числе эпителиальных, тучных, дендритных, лимфоцитах, макрофагах. Прогестерон способен передавать иммунные сигналы через глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1-бета и ИЛ-12 в макрофагах и дендритных клетках [32].

Высокая реактивность врожденного иммунитета, такая как гиперцитокинемия и миграция иммунных клеток в легкие, связана с тяжелыми исходами COVID-19. Больные умирают не от повреждений, вызванных репликацией вируса, а от острого дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности, обусловленных цитокиновым штормом.

Эстрогены способны стимулировать производство интерферонов 1-го и 3-го типов, которые снижают вирусную нагрузку на организм. Эти открытия подчеркивают важность изучения роли половых гормонов в контроле иммунной реакции и возможности гормональной терапии в борьбе с коронавирусной инфекцией [20, 21].

Острый респираторный дистресс-синдром и тяжелые осложнения – следствие интенсивного цитокинового шторма и воспалительной инфильтрации легких. С тяжелыми последствиями коронавирусной инфекции женщины сталкиваются значительно реже, чем мужчины. Это может указывать на наличие у женщин защитных механизмов, способствующих более эффективной терапии и снижению смертности и заболеваемости от COVID-19 [23, 33].

Исследования показывают, что эстрогены подавляют выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1-бета и фактор некроза опухоли альфа, ответственных за цитокиновый шторм при COVID-19. К тому же эстрогены могут ингибировать образование хемокинов и предотвращать миграцию иммунных клеток в область воспаления. Эстрогены способствуют выработке антител В-клетками, что помогает защитить иммунную систему при COVID-19 [34].

Эстрогены стимулируют выработку АПФ2 – ключевого фактора снижения смертности от COVID-19. Кроме того, эстрогены и гестагены, равно как и прогестерон, подавляют цитокиновый шторм, стимулируют производство антител. Эстрадиол демонстрирует противовирусный эффект за счет увеличения деградации вируса.

По данным литературы, острые респираторные вирусные заболевания, в том числе COVID-19, имеют корреляционную связь с железодефицитной анемией (ЖДА) [35–37]. При COVID-19 часто наблюдаются быстрое увеличение содержания D-димера и снижение концентрации гемоглобина, связь между коронавирусной инфекцией и анемической гипоксией, нарушением метаболизма железа и полиорганной дисфункцией. При недостатке железа в организме отмечается снижение синтеза молекул неспецифической иммунной защиты, фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов, пролиферации Т-лимфоцитов и выработки В-лимфоцитами антител, а также увеличение активности перекисного окисления липидов и повреждение тканей. ЖДА существенно влияет на гуморальный, клеточный и неспецифический иммунитет, которые играют важную роль в патогенетическом ответе на инфекционный агент [38]. Профилактика ЖДА крайне важна в борьбе с коронавирусной инфекцией, а лечение ЖДА может защитить от тяжелых случаев COVID-19. Как известно, SARS-CoV-2 вызывает денатурацию гемоглобина, ингибируя гем через связывание с бета-цепями при его попадании в эритроциты, что усугубляет кислородную недостаточность. В связи с этим решающее значение имеют достаточные запасы железа и гемоглобина для профилактики тяжелой гипоксии [39].

Заключение

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода остаются актуальной проблемой



в детской гинекологической практике. Тенденции к снижению АМК не наблюдаются. Наоборот, отмечается рост заболеваемости среди девочек-подростков, особенно после перенесенной коронавирусной инфекции. Имеющиеся на сегодняшний день научные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии женских половых стероидов на течение COVID-19. Это следует учи-

тывать при выборе тактики ведения пациенток с АМК ПП.

Перенесенная коронавирусная инфекция у пациенток с АМК ПП не исключает развития отдаленных осложнений репродуктивной системы, что требует углубленного изучения проблемы и выработки оптимальной стратегии наблюдения и лечения. ❀

Литература

1. Методические рекомендации Минздрава России «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей». Версия 2. М., 2020.
2. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17. М., 2022.
3. Boelig R.C., Manuck T., Oliver E.A., et al. Labor and delivery guidance for COVID-19. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2020; 2 (2): 100110.
4. Shuffrey L.C., Firestein M.R., Kyle M.H., et al. Association of birth during the COVID-19 pandemic with neurodevelopmental status at 6 months in infants with and without in utero exposure to maternal SARS-CoV-2 infection. *JAMA Pediatr.* 2022; 176 (6): e215563.
5. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Этиология, патогенез, клиника маточных кровотечений пубертатного периода (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2011; 5: 33–37.
6. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Логинова О.Н., и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: определение и тактика ведения. *Проблемы репродукции.* 2015; 21 (5): 74–79.
7. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Караченцова И.В. и др. Нарушения менструального цикла у подростков, вызванные пандемией COVID-19. *Обзор литературы. Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (7): 34–39.
8. Адамян Л.В., Петрайкина Е.Е., Сибирская Е.В., Осипова Г.Т. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода у девочек-подростков: ведение, диагностика и лечение. *Проблемы репродукции.* 2019; 5 (3): 99.
9. Уварова Е.В., Филиппов О.С., Сибирская Е.В. и др. Клинические рекомендации. Аномальные маточные кровотечения в пубертатном периоде. М., 2021.
10. Munro M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2017; 40: 3–22.
11. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S., et al. FIGO classification system (PALM-COIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2011; 113 (1): 3–13.
12. Munro M.G., Critchley H.O., Fraser I.S. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2018; 143 (3): 393–408.
13. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного и перименопаузального периода: современные алгоритмы обследования и лечения. *Актуальные вопросы женского здоровья.* 2022; 1: 8–12.
14. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода: диагностика и тактика лечения (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2016; 22 (6): 89–97.
15. Хадарцева К.А. Принципы диагностики и лечения аномальных маточных кровотечений. *Методические рекомендации по дисциплине «акушерство и гинекология».* Тула, 2014; 6–12.
16. Коренная В.В. Трудности созревания. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2020; 4: 77–81.
17. Лискина А.С., Зазерская И.Е., Антошина Т.И., Сафиуллина С.Р. К вопросу о характеристике менструального цикла у девочек-подростков с ожирением. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2022; 3: 248–253.
18. Bhide P., Pundir J., Homburg R., Acharya G. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: a systematic review. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2019; 98 (5): 563–572.
19. Slap G.V. Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2003; 17 (1): 75–92.
20. Жуковская С.В., Можейко Л.Ф. Коронавирусная инфекция COVID-19 у беременных: диагностика, особенности течения, принципы родоразрешения и ведения послеродового периода. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2020; 10 (2): 118–137.
21. Можейко Л.Ф., Маркова Е.Д. Коррекция нарушений менструальной функции после перенесенной COVID-19-инфекции. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.* 2022; 12 (3): 301–308.
22. COVID-19 FAQs for obstetrician-gynecologists, obstetrics. *ACOG,* 2020.

23. Mauvais-Jarvis F, Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020; 61 (9): bqaal27.
24. Курмангалеева А.Ю., Сибирская Е.В., Короткова С.А., Осипова Г.Т. COVID-19 как предиктор развития аномальных маточных кровотечений. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (23): 28–32.
25. Elmaoğulları S., Ayca Z. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2018; 10 (3): 191–197.
26. Barbieri R.L. The endocrinology of the menstrual cycle. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1154: 145–169.
27. Liu X., Nie J., Guo S.-W. Elevated immunoreactivity to tissue factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (2): 337–345.
28. Nordengren J. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol. Hum. Reprod.* 2004; 10 (9): 655–663.
29. Deligeorgiou E., Karountzos V., Creatsas G. Abnormal uterine bleeding and dysfunctional uterine bleeding in pediatric and adolescent gynecology. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29 (1): 74–78.
30. Peña A.S., Doherty D.A., Atkinson H.C., Hickey M. The majority of irregular menstrual cycles in adolescence are ovulatory: results of a prospective study. *Arch. Dis. Child.* 2018; 103 (3): 235–239.
31. Баряева О.Е., Флоренсов В.В., Чертовских М.М., Ахметова М.Ю. Аномальные маточные кровотечения. Учебное пособие. Иркутск: ИГМУ, 2020.
32. Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16 (10): 626–638.
33. Takahashi T., Iwasaki A. Sex differences in immune responses. *Science*. 2021; 371 (6527): 347–348.
34. Grimaldi C.M., Jeganathan V., Diamond B. Hormonal regulation of B cell development: 17 β -estradiol impairs negative selection of high-affinity DNA-reactive B cells at more than one developmental checkpoint. *J. Immunol.* 2006; 176 (5): 2703–2710.
35. Chen K., Chai L., Li H., et al. Effect of bovine lactoferrin from iron-fortified formulas on diarrhea and respiratory tract infections of weaned infants in a randomized controlled trial. *Nutrition*. 2016; 32 (2): 222–227.
36. Bucca C., Culla B., Brussino L., et al. Effect of iron supplementation in women with chronic cough and iron deficiency: chronic cough and iron deficiency. *Int. J. Clin. Pract.* 2012; 66 (11): 1095–1100.
37. Синчихин С.П., Степанян Л.В., Атуева Л.М. и др. Связь между COVID-19 и железодефицитной анемией у беременных. *Гинекология*. 2021; 23 (6): 592–596.
38. Haryanto B., Suksmasari T., Wintergerst E., Maggini S. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *ResearchGate*, 2015.
39. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: captures iron and generates reactive oxygen species to damage the human immune system. *Autoimmunity*. 2021; 54 (4): 213–224.

Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents and COVID-19: Etiology and Pathogenesis

A.Yu. Kurmangaleeva¹, Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3,4}, S.A. Korotkova¹, G.T. Osipova, PhD¹

¹ Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

³ Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Aliya Yu. Kurmangaleeva, askarova-aliya@yandex.ru

The analysis of scientific papers published in eLibrary, PubMed, Google Scholar for 2020–2023 is carried out. The clinical recommendations 'Abnormal uterine bleeding in puberty', methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 'Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children' and temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation 'Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)' were analyzed.

There is a clear link between the increase in the number of hospitalized girls of early reproductive age with abnormal uterine bleeding of the puberty period (AUB PP) and the transferred COVID-19.

In order to improve, predict and optimize the tactics of management and treatment of girls with AUB PP and coronavirus infection, the impact of COVID-19, the features of their etiology and pathogenesis were analyzed. Given the high degree of chronic course and the tendency to relapse, it is necessary to develop a methodology to assess the likelihood of a repeat case of AUB PP, including based on the pathogenetic features of the impact of COVID-19 on the menstrual cycle.

Keywords: new coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, abnormal uterine bleeding, puberty, menstrual cycle, reproductive health

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно



¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

² Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Эстетические гинекологические операции у детей и подростков

Е.В. Сибирская, д.м.н., проф.^{1,2,3}, И.В. Караченцова, к.м.н.^{1,2}, Т.Н. Ивановская^{1,2}, И.А. Меленчук², Ю.А. Кириллова², А.С. Аннакулиева², Е.Д. Нахапетян¹

Адрес для переписки: Елена Викторовна Сибирская, elsibirskaya@yandex.ru

Для цитирования: Сибирская Е.В., Караченцова И.В., Ивановская Т.Н. и др. Эстетические гинекологические операции у детей и подростков. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (37): 66–74.

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-37-66-74

Эстетические гинекологические операции у детей и подростков направлены на устранение врожденных аномалий строения наружных половых органов, обычно возникающих вследствие нарушения формирования пола. Кроме того, нередко проводятся операции для достижения косметического эффекта при гипертрофии малых половых губ, клиторомегалии, не ассоциированной с генетическими дефектами, атрофии и сужении входа во влагалище. На данный момент не существует единого мнения, в каком возрасте проводить эстетические реконструктивные операции в случае аномалий развития наружных половых органов у пациентов педиатрического профиля. Вместе с тем разработано множество техник, которые активно применяются в клиниках всего мира. В статье рассмотрены наиболее практичные и наименее травматичные, с низким процентом осложнений методы пластических операций у детей и подростков с врожденными аномалиями развития и косметическими дефектами наружных половых органов. В системах PubMed и Embase был проведен поиск обзоров литературы, систематических обзоров, метаанализов и клинических исследований на тему эстетических гинекологических операций в гинекологии детей и подростков. Поиск осуществлялся с использованием комбинаций MESH-терминов: феминизирующая генитопластика, атипия наружных половых органов, педиатрия, нарушения формирования пола, врожденная гиперплазия коры надпочечников. Анализу подверглись статьи, полный текст которых находился в открытом доступе, с подробным описанием хода и результатов операции, описанием клинических случаев и исследований в области детской и подростковой гинекологии, преимущественно хирургического лечения врожденных нарушений половой системы. В результате поиска в базах данных PubMed и Embase при разнообразном сочетании ключевых слов было найдено 498 публикаций, которые подверглись скринингу по названию и абстракту. Для полнотекстового анализа было отобрано 120 статей, 31 из них – для цитирования.

Ключевые слова: феминизирующая генитопластика, атипия наружных половых органов, педиатрия, нарушения формирования пола, врожденная гиперплазия коры надпочечников

Введение

Эстетические гинекологические операции у детей и подростков направлены на устранение врожденных аномалий наружных половых органов, возникающих преимущественно вследствие нарушения формирования пола. Нередко проводятся и операции для достижения косметического эффекта при гипертрофии малых половых губ, клиторомегалии, не ассоцииро-

ванной с генетическими дефектами, атрофии и сужении входа во влагалище. Основная цель проведения подобных вмешательств – улучшение внешнего вида органов с анатомическими дефектами и повышение качества жизни пациенток.

На данный момент нет единого мнения, в каком возрасте проводить эстетические реконструктивные операции в случае аномалий развития наружных по-



ловых органов у пациентов педиатрического профиля. Вместе с тем разработано множество техник, которые активно применяются в клиниках всего мира. В базах PubMed и Embase был проведен поиск обзоров литературы, систематических обзоров, метаанализов и клинических исследований на тему эстетических гинекологических операций у детей и подростков. Поиск осуществлялся с использованием комбинаций MESH-терминов: феминизирующая генитопластика, атипия наружных половых органов, педиатрия, нарушения формирования пола, врожденная гиперплазия коры надпочечников. По итогам анализа по названию и абстракту были отобраны статьи, полный текст которых находился в открытом доступе. Использовались публикации с подробным описанием хода и результатов операции, описанием клинических случаев и исследований в области детской и подростковой гинекологии, хирургического лечения врожденных нарушений половой системы. В результате поиска в базах данных PubMed и Embase при разнообразном сочетании ключевых слов было найдено 498 публикаций, которые подверглись скринингу по названию и абстракту. Для полнотекстового анализа было отобрано 120 статей, 31 из них – для цитирования.

Обсуждение

Нарушение формирования пола (НФП) – врожденное состояние, характеризующееся аномалией развития половых органов, вызванное генетическими дефектами или патологией эндокринной системы.

В основе аномалий полового развития могут лежать как хромосомные, так и не связанные с хромосомными aberrациями нарушения. Исходя из этого, все подобные заболевания можно разделить на три большие группы: хромосомные НФП; НФП 46, XX; НФП 46, XY.

В 2006 г. Педиатрическое эндокринологическое общество Лоусона Уилкинса (сейчас – Педиатрическое эндокринологическое сообщество) совместно с Европейским сообществом педиатрической эндокринологии пересмотрели классификацию и терминологию заболеваний, связанных с нарушением полового развития. Все заболевания разделили на пять подгрупп [1]:

- 1) 46, XX НФП;
- 2) 46, XY НФП;
- 3) овотестикулярное НФП;
- 4) 46, XX тестикулярное НФП;
- 5) 46, XY полный гонадный дисгенез.

Мы рассматривали феминизирующие и эстетические пластические операции в детской гинекологии у пациентов с женским кариотипом – 46, XX и 45, X. Соответственно описали методики, направленные на устранение аномалий развития половых органов у пациенток, входящих в первую, третью и четвертую подгруппы, согласно указанной классификации, а также имеющих синдром Шерешевского – Тернера (хромосомное НФП).

К нарушениям формирования пола у пациенток с кариотипом 46, XX относят:

- ✓ нарушения развития яичников (овотестикулярное НФП, тестикулярное НФП);
- ✓ гиперандрогению (врожденную гиперплазию надпочечников, фетоплацентарную гиперандрогению, материнскую гиперандрогению);
- ✓ другие нарушения (экстрофию клоаки, атрезию влагалища, синдром Майера – Рокитанского – Кустера – Хаузера).

Хирургическое лечение НФП включает в себя целый ряд техник и методов, применение которых напрямую зависит от диагностированной аномалии [2]. Выделяют:

- кольпопластику с сохранением полового члена с/без сопутствующей билатеральной гонадэктомии;
- кольпопластику с погружением в подлежащую ткань губчатого и пещеристых тел с/без сопутствующей билатеральной гонадэктомии;
- кольпопластику и клиторопластику с сопутствующей билатеральной гонадэктомией;
- моделирование влагалища по способу Джузеппе Веккетти;
- кольпопластику с использованием кожных лоскутов;
- кольпопластику кишечным сегментом.

У пациенток с низким слиянием урогенитального синуса (УГС) на уровне наружного сфинктера уретры или несколько дистальнее чаще применяют метод задней лоскутной вагинопластики. При высоком слиянии УГС активно используют метод тотальной урогенитальной мобилизации по А. Рефа, иногда в сочетании с выкраиванием промежностного лоскута. У пациенток с недоразвитием или агенезией влагалища золотым стандартом лечения признан метод моделирования влагалища по Джузеппе Веккетти.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), на долю которой в структуре НФП приходится 60%, – аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в синтезе минералокортикоидов [3]

Причиной вирилизации при кариотипе 46, XX является гиперсекреция андростендиона. Общемировой скрининг младенцев, включавший 6,5 млн новорожденных, показал, что частота ВГКН составляет 1 случай на 15 тыс. живорожденных. Самая высокая частота – у новорожденных еврейского, испаноязычного, славянского или итальянского происхождения [4].

Основное звено патогенеза – нарушение синтеза кортизола. Клинические проявления ВГКН зависят от типа ферментативного дефекта.

Морфологические изменения при ВГКН включают в себя увеличение фаллоса, уменьшение размера входа во влагалище и изменение его расположения (объединяются в урогенитальный синус). Насколько сильно ни была бы выражена вирилизация, внутренние мюллеровы структуры всегда присутствуют. Выделяют несколько дефектов:

- дефект 21-гидроксилазы (наиболее распространенная форма ВГКН);
- дефект 11-бета-гидроксилазы;
- дефект 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы (наименее распространенная форма ВГКН).

Дефект 21-гидроксилазы в свою очередь подразделяется на три формы:

- 1) классическую с «кризисом потери соли» (наиболее тяжелая форма, распространена в большей степени, чем вирильная);
- 2) классическую простую вирильную;
- 3) неклассическую с поздним началом (наиболее распространенная).

Дефект 21-гидроксилазы – наиболее распространенная форма ВГКН, наследуется по аутосомно-рецессивному признаку. Этот фермент кодирует ген CYP21A2 и гомологичный ему CYP21A1P, которые связаны с локусом кластера антигенов лейкоцитов (HLA) на коротком плече шестой хромосомы. Способствует образованию дефицита минералокортикоидов, накоплению андрогенов и 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), что вызывает признаки маскулинизации. В результате рождается ребенок с женским генотипом, но с разной степенью вирилизации. Клинические проявления дефицита 21-гидроксилазы – гипонатриемия, гиперкалиемия, гипотония, а также вирилизация. При любой форме классического дефицита этого фермента новорожденные с женским генотипом имеют гермафродитные наружные половые органы: увеличенный клитор, сращение больших половых губ, уrogenитальный синус. Нарушена также репродуктивная функция, которая проявляется аменореей и ановуляторным циклом. При неклассической форме симптомы проявляются до подросткового возраста, однако сразу после рождения, как правило, отсутствуют. У больных девочек возможны раннее появление лобковых волос, гирсутизм и олигоменорея.

В ряде клинических исследований описана ВГКН с формой дефицита 21-гидроксилазы, но при этом без дефекта в генах CYP21A2 и CYP21A1P.

Диагноз этой формы ВГКН можно поставить еще на этапе внутриутробного развития плода. При проведении анализа амниотической жидкости во втором триместре беременности определяется повышенный уровень 17-ОНР.

В постнатальном периоде диагноз подтверждается повышенным уровнем 17-ОНР в сыворотке крови. У новорожденных он достигает 9–50 нг/мл. Однако уже ко второму дню после рождения его уровень в сыворотке снижается. Если подобного снижения не происходит, диагноз ВГКН с большей вероятностью подтверждается.

Отметим, что повышенный уровень 17-ОНР характерен не только для классической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников, но и для ВГКН с дефектом 11-бета-гидроксилазы и 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы.

Распространенность дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире [3].

Дефицит 11-бета-гидроксилазы – аутосомно-рецессивное заболевание, ассоциированное с дефектом в гене CYP11B1. Характеризуется накоплением дезоксикортикостерона, гиперпродукцией адренокортикотропного гормона и снижением выработки кортизола, что приводит к артериальной гипертензии, сокращению выведения солей из организма (дезоксикортикостерон – мощный минералокортикоид). Отмечается также чрезмерная продукция андрогенов надпочечниками (дегидроэпиандростерона, андростендиона и тестостерона), что способствует вирилизации. Подтвердить эту форму ВГКН можно с помощью анализа сыворотки крови на стероиды, а также на уровень 17-ОНР.

Дефект 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы приводит к накоплению прегненолона. В печени этот стероидный гормон трансформируется в тестостерон, что вызывает вирилизацию. Клинические проявления этой формы – аномальное количество потери соли в силу дефицита синтеза минералокортикоидов. Данная форма ВГКН подтверждается с помощью выявления повышенного уровня дегидроэпиандростерона или его сульфатированного метаболита в сыворотке крови.

Таким образом, каждый случай НФП подразумевает мультидисциплинарный подход, включающий ряд обязательных обследований разными специалистами: педиатром, детским хирургом-урологом, генетиком [5, 6] и хирургом-гинекологом.

Временные рамки для проведения операции

Чтобы придать анатомически правильный и физиологически функциональный вид наружным половым органам у пациентов с НФП, требуется комплексный хирургический подход, включающий:

- определение места слияния уретры и влагалища в уrogenитальный синус с последующим их разделением;
- формирование характерного для пациентов женского пола уrogenитального синуса (влагалище открывается на поверхность промежности);
- проведение вагинопластики, интроитопластики, лабиопластики (по необходимости), устранение явления клиторомегалии.

Исходя из последних клинических рекомендаций Российского общества акушеров-гинекологов, первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов проводится в первые годы жизни ребенка. Выполнение последующих хирургических вмешательств (при необходимости) рекомендуется проводить в пубертатном периоде [3].

Рандомизированных клинических исследований, позволяющих четко определить время для проведения хирургического вмешательства, не проводилось. Соответственно единого мнения о возрасте пациентов, подходящем для проведения феминизирующей генитопластики, нет.

В исследовании R.M. Sturm и соавт. средний возраст пациенток, которым проводились комбинированные феминизирующие операции – клиторопластика и ва-

гинопластика, составил 11,3 месяца. При этом вагинопластика как отдельная операция выполнялась в среднем в 53 месяца, а клиторопластика – в 70 месяцев [7]. Рекомендуется сократить время между вагинопластикой и началом половой жизни пациентки, чтобы снизить риск возможного стеноза просвета влагалища – одного из самых частых осложнений феминизирующих операций. Если вагинопластика рекомендуется пациентке в детском возрасте, лучше ее проводить в два этапа [8].

А. Oshiba и соавт. считают целесообразным выполнение вагинопластики после наступления пубертатного периода только в тех случаях, когда отмечается сильная гипоплазия влагалища, которую можно исправить только при дополнительном использовании невагинальной ткани [9].

В свою очередь основным преимуществом ранней одноэтапной вагинопластики является то, что возможно использование избытка ткани УГС для реконструкции передней стенки влагалища.

Европейское общество детской эндокринологии и Общество педиатрической эндокринологии Лоусона Уилкинса рекомендуют одноэтапную операцию при тяжелой форме вирилизации и высоком слиянии УГС в возрасте до 12 месяцев и считают нецелесообразной феминизирующую пластику между первым годом жизни и половым созреванием [10].

В исследовании D. Joshua и соавт. большинству пациенток проводилась вагинопластика как основное хирургическое вмешательство при ВГКН. Клиторопластика выполнялась менее чем в половине случаев. В целом данные показывают, что феминизирующие операции при ВГКН осуществляются в возрасте десяти месяцев и характеризуется незначительной частотой осложнений и небольшим количеством повторных операций [11].

В исследовании А. Vaskin и соавт. описаны пациентки со степенью вирилизации гениталий по шкале Прадера > 2, в возрасте до двух лет и без феминизирующих пластических операций в анамнезе. Хирургическое вмешательство у пациенток, которым выполнялась ранняя генитопластика, предполагало выделение и разделение уrogenитального синуса, приведение влагалища и уретры в типичное положение и устранение клиторомегалии (при необходимости). Из 57 пациенток 50 (80%) была проведена генитопластика в раннем возрасте. Всем им выполнялась вагинопластика, 38 (76%) – клиторопластика, 31 (62%) – частичная мобилизация уrogenитального синуса, 4 (8%) – полная мобилизация уrogenитального синуса. 3 (6%) – передний сагиттальный лоскутный трансректальный доступ (ASTRA) для оперативного вмешательства на УГС с высоким слиянием, 41 (82%) – выкраивание лоскута промежности (Fortunoff flap) для увеличения задней части влагалища. У 24 (48%) пациенток использовали избыток УГС для пластики передней части влагалища. Затем всем пациенткам была проведена интроитопластика (большая и малая пластика губ) [12].

Виды оперативных вмешательств

В качестве хирургического лечения НФП применяют феминизирующие пластические операции: кольпопластику, клиторопластику, лабиопластику, частичную/полную мобилизацию уrogenитального синуса и интроитопластику [13]. Основными целями феминизирующих операций являются половая самоидентификация пациентки, социальная и психологическая адаптация ребенка в коллективе, а также возможность ведения половой жизни в будущем.

Хирургическое лечение следует проводить пациенткам с вирилизацией III–V стадий по шкале Прадера (рис. 1–3) [14]. Если острой необходимости в клиторопластике нет (стадии I и II по шкале Прадера), рекомендуется не прибегать к этому методу на ранних этапах развития ребенка.



Рис. 1. Стадия III вирилизации по Прадеру



Рис. 2. Стадия IV вирилизации по Прадеру



Рис. 3. Стадия V вирилизации по Прадеру

Феминизирующие операции можно выполнять в один или два этапа. При оперативном вмешательстве в несколько этапов в первую очередь выполняют рассечение УГС с последующей катетеризацией мочевого пузыря, выделением головки клитора и гипертрофированных кавернозных тел с окружающим их сосудисто-нервным пучком. Далее иссекают гипертрофированные кавернозные тела с сохранением головки клитора и сосудисто-нервного пучка с последующей фиксацией головки клитора к культи кавернозных тел. Затем формируют малые половые губы (рис. 4). Вторым этапом выполняют интроитопластику (рис. 5).

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что феминизирующие операции при НФП состоят из нескольких этапов: вагинопластики, клиторопластики, лабиопластики и интроитопластики.

Выделяют несколько типов вагинопластики:

- формирование неовлагалища с использованием экстравагинальной ткани;
- вагинопластику промежностным лоскутом (Fortunoff flap) для создания задней стенки влагалища;
- pull-through перитонеальную вагинопластику;
- полную/частичную мобилизацию урогенитального синуса;
- вагинопластику методом Джузеппе Веккьетти и ее лапароскопически ассоциированные модификации;
- передний сагиттальный трансректальный доступ (ASTRA) при высоком слиянии УГС.

Выбор типа кольпопластики напрямую зависит от степени атрофии влагалища, которая в свою очередь определяется выраженностью компенсаторных и декомпенсаторных факторов, влияющих на уровень эстрогенизации эпителия [15].

Формирование неовлагалища выполняется при атрезии влагалища и невозможности использования местных тканей для его создания. Для выполнения этой операции чаще используется участок толстой кишки. S. Delshad и соавт. в рандомизированном исследовании описали процедуру создания неовлагалища у 39 пациенток с использованием участка сигмовидной кишки – доступ по Пфанненштилю с дальнейшим выделением участка сигмовидной кишки размером до 10–15 см для непосредственного

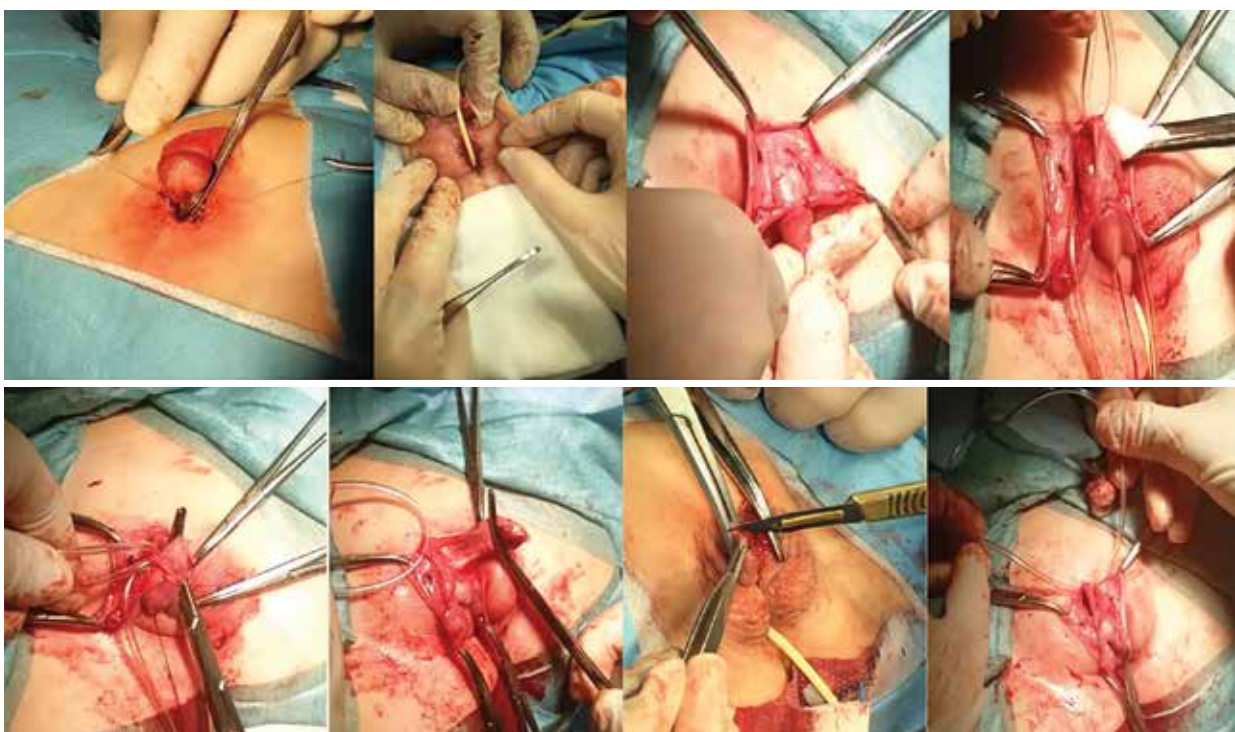


Рис. 4. Первый этап феминизирующей пластики

формирования неовлагалища. На промежности был сделан Н-образный разрез с последующим разрезом между мочеиспускательным каналом и прямой кишкой для помещения в эту область неовагинального трансплантата. Мобилизованная сигмовидная кишка была оттянута вниз к атрезированному участку влагалища с последующим наложением рассасывающихся швов. Проксимальный конец неовлагалища фиксирован к крестцовому выступу для предотвращения опущения стенок или полного выпадения. В послеоперационном периоде всем пациентам выполнялось самостоятельное бужирование на протяжении как минимум восьми недель [16]. Эта операция более травматичная, чем перитонеальная вагинопластика, частота осложнений выше. L. Sao и соавт. сравнивали осложнения после перитонеальной и «сигмовидной» вагинопластики. У пациенток, прошедших первую процедуру, отмечались меньший объем кровопотери, меньшая продолжительность операции и быстрый период восстановления [17].

Pull-through перитонеальная вагинопластика применяется для создания неовлагалища с использованием перитонеального лоскута. Подобный метод был впервые описан С.Н. Давыдовым в 1969 г. На текущий момент этот способ модифицирован и выполняется следующим образом. В передней брюшной стенке устанавливают троакар. Через него в брюшную полость вводят диссектор, с помощью которого разделяют пространство между мочевым пузырем и прямой кишкой. В него помещают будущую неовагину. Крестцово-маточные связки пересекаются с обеих сторон для создания более широкого пространства для фиксации влагалища. Лоскуты брюшины протягивают в область между мочеиспускательным каналом и прямой кишкой, предварительно рассеченной во всех направлениях тупым способом. Верхнюю часть неовлагалища отделяют от содержимого брюшной полости, закрывая брюшину примерно в 15 см от наружного отверстия входа во влагалище [17]. Однако с учетом возможности проведения процедуры бужирования в отсутствие тотальной атрезии влагалища очень небольшое количество пациенток нуждаются в создании неовагины.

R. Domini и соавт. в 1997 г. впервые использовали передний сагиттальный трансаноректальный доступ (ASTRA) у пациентки с высоким слиянием УГС. В основе данного метода лежит рассечение передней стенки прямой кишки по средней линии, а также передней порции анального сфинктера, что позволяет лучше визуализировать влагалище, но значительно затрудняет задний трансаноректальный доступ [18]. При низком слиянии УГС наиболее оптимальным вариантом хирургического лечения является лоскутная вагинопластика методом Fortunoff flap. Однако при использовании данной техники выкраиваемый лоскут на промежности имеет слишком широкое основание и при его подшивании к стенке УГС не получается соблюсти косметический эффект. Сопоставление боковых лоскутов для формирования больших половых губ затруднено. Соответственно в качестве



Рис. 5. Второй этап феминизирующей пластики

модификации данного метода предлагается выкраивать лоскуты с более узким основанием [19].

При высоком слиянии УГС активно используется метод тотальной урогенитальной мобилизации по А. Рефа, предложенный в 1997 г. В ходе такой операции используется задний сагиттальный доступ. Выделяют и тотально мобилизуют урогенитальный синус на всем протяжении. С вентральной стороны отделяют УГС от лобковой кости. Диссекция проводится латерально или вентрально, чтобы сформировать доступ к позадилобковому клетчаточному пространству. Далее вытягивают края влагалища по мере выполнения циркулярной диссекции УГС с обязательным рассечением пубоуретральной связки. Это происходит до тех пор, пока края влагалища не соприкоснутся с промежностью для их сшивания [20].

Клиторопластика

По мере изучения анатомии клитора техники и методики клиторопластики совершенствуются. В середине XX в. была распространена ампутация клитора у пациенток с клиторомегалией, что на данный момент считается калечащей операцией [21]. Кроме того, проводилась клиторопластика, сопровождавшаяся тотальным удалением кавернозных тел с сохранением головки клитора. Основным осложнением такой операции был некроз [22]. С появлением тенденции к органосохраняющим операциям был предложен способ погружения гипертрофированного тела клитора в подлежащую подкожно-жировую клетчатку [23]. Далее рассматривались методы для сохранения чувствительности дорсального сосудисто-нервного пучка. Для минимизации рисков его повреждения был предложен вентральный доступ с продольным рассечением фасции Бака и частичной резекцией кавернозных тел [24]. Однако из-за риска атрофии головки клитора данный метод был несколько модифицирован: стали применять технику субтунической тотальной редукционной клиторопластики, при которой проводится продольный разрез фасции Бака и белочной оболочки тела клитора над каждым кавернозным телом по обе стороны от сосудисто-нервных пучков. Далее выделяют кавер-

нозные тела и иссекают их дистальные отделы, проксимальный и дистальный концы прошивают лигатурами [25]. Подобный тип клиторопластики, широко применяемый в настоящее время для лечения пациенток с клиторомегалией, носит название нервосберегающей клиторопластики. В ходе операции после выделения клитора из окружающей ткани рассекают фасцию Бака по средней линии. Далее подворачивают ее кверху вместе с сосудисто-нервными пучками, располагающимися циркулярно вокруг белочной оболочки. Проводят также мобилизацию головки клитора. Участок гипертрофированных кавернозных тел удаляют на 2 см дистальнее их бифуркации. Головку клитора подшивают к оставшимся участкам. При необходимости выполняется дополнительное сближение малых половых губ с клитором [26–28]. Все современные методы хирургической коррекции клиторомегалии основаны на сохранении дорсального сосудисто-нервного пучка головки клитора для поддержания его нормального функционирования [2, 29].

Интроитопластика

При ВГКН обычно применяют интроитопластику с использованием М-образного кожного лоскута (рис. 5). Данная операция проводится в основном с разделением мочеполювых путей, чтобы избежать восходящей инфекции мочевыделительной системы, которая может быть связана с ведением половой жизни. Мочевые и половые пути можно разделять с использованием местных тканей или фрагментов урогенитального синуса. При выполнении пластики с формированием М-образного кожного лоскута отворачивают выделенный лоскут на промежность, мобилизуют стенки влагалища так, чтобы его длины



Рис. 6. Клиновидная резекция (результат сразу после операции)

хватило для опущения стенок на основание промежности без существенного натяжения. Далее стенозированный часть влагалища радиально рассекают до расширенной части. Вершины М-образных разрезов соединяют простыми узловыми швами с углами радиальных разрезов на стенке влагалища. Это приводит к формированию широкого входа во влагалище. Однако наружный сфинктер уретры при этом остается в глубине УГС, что может приводить к рецидивирующим инфекциям.

При выполнении интроитопластики с использованием М-образного кожного лоскута и разделением мочеполювых путей с помощью фрагментов УГС в мочеволюпузырь вводят катетер Фолея. Далее происходят мобилизация задней стенки УГС и ее рассечение в области бифуркации в поперечном направлении. Затем осуществляют циркулярный разрез по верхнему радиусу, разделяя уретру и влагалище. Передняя стенка влагалища замещается урогенитальным синусом, а дефект в уретре пришивается двурядным швом.

Лабииопластика

Лабииопластику применяют в комплексе с вагинопластикой и клиторопластикой или как самостоятельную операцию для устранения каких-либо анатомических дефектов, вызывающих физический и эстетический дискомфорт. К данной операции чаще прибегают при выраженной гипертрофии или асимметрии малых половых губ. Выделяют несколько подходов к резекции малых половых губ:

- краевую резекцию;
- клиновидную резекцию и ее модификации (рис. 6);
- комбинированные методы краевой и клиновидной резекции.

Если сравнивать результаты операций, проведенных с использованием каждой из перечисленных методик, клиновидная резекция является наиболее эстетичным методом, поскольку способствует сохранению естественного рельефа краевой части малых половых губ после резекции. При правильном проведении операции также максимально сохраняются иннервация и кровоснабжение, не нарушается чувствительность. В то же время краевая резекция подразумевает иссечение наиболее выступающего участка гипертрофированной малой половой губы без сохранения естественного резецированного края [30].

Техника клиновидной резекции достаточно проста: после нанесения разметки, по которой выполняется резекция, на края малых половых губ накладываются зажимы Кохера, с помощью которых отводят края гипертрофированных половых губ в латеральную сторону от клитора. Далее по намеченным линиям иссекают избыток ткани. При этом коагуляцию не используют, а резецированные края ушивают непрерывным швом с использованием рассасывающегося шовного материала размером 4/0 [31].

Существует несколько модификаций классической клиновидной резекции. Так, техника заднелатеральной клиновидной резекции предполагает обязательное сохранение сосудисто-нервных пучков, находя-



щихся в центральной части гипертрофированной половой губы. В результате данной модификации клиновидной резекции чувствительность максимально сохраняется, ишемические проявления в дистальных отделах резецируемой половой губы отсутствуют [32].

Преимущество срединной клиновидной резекции помимо сохранения естественного рельефа краев малых половых губ состоит в том, что снижается объем иссекаемой клетчатки, а следовательно, риск контрактуры рубца [33].

При нижней клиновидной резекции используется бабочкообразный метод фиксации гипертрофированных частей малых половых губ к внутренней поверхности бедра. После нанесения ориентировочной разметки проводят Z- или W-образную резекцию участка малых половых губ. В дальнейшем накладывают два ряда швов: первый – на мышечную пластинку слизистой оболочки, второй – на собствен-

ную пластинку и эпителий. Данный метод позволяет наиболее точно определить процент асимметрии и правильно подобрать объем резекции гипертрофированных участков малых половых губ [34].

Заключение

Эстетические операции в детской гинекологии направлены преимущественно на устранение врожденных дефектов развития наружных половых органов. Техники проведения постоянно совершенствуются и модифицируются для максимального сохранения функции и внешнего вида реконструируемой области. Методики выполнения операций в клиниках различны, но общие закономерности в большинстве случаев одинаковы. При грамотном подходе к выбору хирургического лечения педиатрических пациентов с НФП и пороками развития наружных половых органов можно добиться высоких результатов и улучшить качество жизни молодых пациенток. 📌

Литература

1. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A., LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch. Dis. Child. 2006; 91 (7): 554–563.
2. Ellerkamp V., Rall K.K., Schaefer J., et al. Techniques of primary vaginoplasty in young adults with differences of sex development and female identification. J. Clin. Med. 2022; 11: 3688.
3. Российская ассоциация эндокринологов, Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». М., 2021.
4. Differences (Disorders) of Sex Development (DSDs) // emedicine.medscape.com/article/1015520-print.
5. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Становление менструального цикла у девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Проблемы репродукции. 2013; 1 : 35–38.
6. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Сибирская Е.В. и др. Репродуктивное здоровье девочек с врожденной гиперплазией коры надпочечников. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2014; 59 (2): 43–47.
7. Sturm R.M., Durbin-Johnson B., Kurzrock E.A. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. J. Urol. 2015; 193: 1796–1801.
8. Sharif Mohamed F., Wild V., Earp B.D., et al. Clitoral reconstruction after female genital mutilation/cutting: a review of surgical techniques and ethical debate. J. Sex. Med. 2020; 17 (3): 531–542.
9. Oshiba A., Ashour K., Khairi A., et al. Evaluation of the early outcomes of partial urogenital sinus mobilization in females with congenital adrenal hyperplasia. Ann. Pediatr. Surg. 2020; 16: 13.
10. Clayton P.E., Miller W.L., Oberfield S.E., et al.; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm. Res. 2002; 58 (4): 188–195.
11. Roth J.D., Casey J.T., Whittam B.M., et al. Characteristics of female genital restoration surgery for congenital adrenal hyperplasia using a large-scale administrative database. Urology. 2018; 115: 162–167.
12. Baskin A., Wisniewski A.B., Aston C.E., et al. Post-operative complications following feminizing genitoplasty in moderate to severe genital atypia: Results from a multicenter, observational prospective cohort study. J. Pediatr. Urol. 2020; 16 (5): 568–575.
13. Адамян Л.В., Николаев В.В., Бижанова Д.А. и др. Феминизирующая пластика при врожденной дисфункции коры надпочечников (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27 (6): 56–65.
14. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A. Consensus statement on management of intersex disorders. J. Pediatr. Urol. 2006; 2 (3): 148–162.
15. Копылова И.В., Блох С.П., Карева М.А. и др. Эстрогенизация наружных половых органов у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников в период пубертата. Проблемы репродукции. 2014; 2: 35–42.
16. Delshad S., Delshad B., Mogheimi P. Postoperative outcomes of sigmoid colon vaginoplasty for vaginal agenesis: a randomized controlled trial. Ann. Med. Surg. 2022; 78: 103833.
17. Cao L., Wang Y., Li Y., Xu H. Prospective randomized comparison of laparoscopic peritoneal vaginoplasty with laparoscopic sigmoid vaginoplasty for treating congenital vaginal agenesis. Int. Urogynecol. J. 2013; 24 (7): 1173–1179.
18. Dòmini R., Rossi F., Ceccarelli P.L., De Castro R. Anterior sagittal transanorectal approach to the urogenital sinus in adrenogenital syndrome: preliminary report. J. Pediatr. Surg. 1997; 32 (5): 714–716.

19. Freitas Filho L.G., Carnevale J., Melo C.E., et al. A posterior-based omega-shaped flap vaginoplasty in girls with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *BJU International*. 2003; 91 (3): 263–267.
20. Peña A. Total urogenital mobilization – an easier way to repair cloacas. *J. Pediatr. Surg.* 1997; 32 (2): 263–732.
21. Hampson J.G. Hermaphroditic genital appearance, rearing and eroticism in hyperadrenocorticism. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1955; 96 (6): 265–273.
22. Young H. *Genital abnormalities, hermaphroditism and related adrenal diseases*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1937.
23. Kaplan I. A simple technic for shortening the clitoris without amputation. *Obstet. Gynecol.* 1967; 29 (2): 270.
24. Rajfer J., Ehrlich R.M., Goodwin W.E. Reduction clitoroplasty via ventral approach. *J. Urol.* 1982; 128 (2): 341–343.
25. Kogan S.J., Smey P., Levitt S.B. Subtunical total reduction clitoroplasty: a safe modification of existing techniques. *J. Urol.* 1983; 130 (4): 746–748.
26. Poppas D.P., Hochsztein A.A., Baergen R.N., et al. Nerve sparing ventral clitoroplasty preserves dorsal nerves in congenital adrenal hyperplasia. *J. Urol.* 2007; 178 (4 Pt 2): 1802–1806.
27. Reifsnnyder J.E., Stites J., Bernabé K.J., et al. Nerve sparing clitoroplasty is an option for adolescent and adult female patients with congenital adrenal hyperplasia and clitoral pain following prior clitoral recession or incomplete reduction. *J. Urol.* 2016; 195 (4 Pt 2): 1270–1273.
28. Brito L.G.O., Achermann A., Ricetto C.L.Z. Step-by-step approach for nerve-sparing reduction clitoroplasty. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2021; 28 (5): 939.
29. Poppas D.P. Clitoroplasty in congenital adrenal hyperplasia: description of technique. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 707: 49–50.
30. Zhou Y., Li Q., Li S., et al. Trilobal methods for composite reduction labiaplasty. *Aesthetic Plast. Surg.* 2022; 46 (3): 1472–1480.
31. Hamoud Y., Cosson M., Collinet P., et al. Easy way to perform a labia minora reduction. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2021; 50 (6): 101884.
32. Ju M., Wang W., Ma N., Chen W. Reduction of hypertrophic labia minora by posterior-lateral wedge resection with preservation of the central blood vessels and nerve bundle. *Aesthetic Plast. Surg.* 2019; 43 (3): 742–749.
33. Qiang S., Li F., Zhou Y., et al. A new concept for central wedge resection in labiaplasty. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2021; 86 (3): 257–263.
34. Filho O.P., Ely J.B., Lee K.H., Paulo E.M. Labiaplasty with stable labia minora retraction-butterfly-like approach. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8 (4): e2664.

Aesthetic Gynecological Surgeries in Children and Adolescents

Ye.V. Sibirskaya, PhD, Prof.^{1,2,3}, I.V. Karachentsova, PhD^{1,2}, T.N. Ivanovskaya^{1,2}, I.A. Melenchuk², Yu.A. Kirillova², A.S. Annakulieva², Ye.D. Nakhapetyan¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

² Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Contact person: Yelena V. Sibirskaya, elsibirskaya@yandex.ru

Aesthetic gynecological operations in children and adolescents are aimed at eliminating congenital anomalies of the structure of the external genitalia, which usually occur as a result of a violation of the formation of sex. In addition, operations are often performed to achieve a cosmetic effect in conditions such as hypertrophy of the labia minora, clitoromegaly (not associated with genetic defects), atrophy and narrowing of the entrance to the vagina. At the moment, there is no consensus on at what age to perform aesthetic reconstructive surgery for abnormalities of the development of external genitalia in pediatric patients. At the same time, many techniques have been developed that are actively used in clinics around the world. The article considers the most practical and least traumatic, with a low percentage of complications, methods of plastic surgery in children and adolescents with congenital malformations and cosmetic defects of the external genitalia. A search for literature reviews, systematic reviews, meta-analyses and clinical studies on the topic of aesthetic gynecological operations in gynecology of children and adolescents was conducted in the PubMed and Embase. The search was carried out using combinations of MESH terms: feminizing genitoplasty, atypia of the external genitalia, pediatrics, disorders of sex formation, congenital hyperplasia of the adrenal cortex. The articles were analyzed, the full text of which was in the public domain, with a detailed description of the course and results of the operation, a description of clinical cases and studies in the field of pediatric and adolescent gynecology, mainly surgical treatment of congenital disorders of the reproductive system. As a result of a search in the PubMed, Embase databases with a diverse combination of keywords, 498 publications were found that were screened by name and abstract. 120 articles were selected for full-text analysis, 31 of them were selected for citation.

Keywords: feminizing genitoplasty, atypia of the external genitalia, pediatrics, disorders of sex formation, congenital hyperplasia of the adrenal cortex



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU**

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Современные возможности профилактики дисбиотических нарушений при антибактериальной терапии

В рамках научно-практической конференции прозвучал доклад д.м.н., профессора кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, руководителя Центра перинатальных инфекций Владимира Николаевича КУЗЬМИНА. В своем выступлении спикер подробно рассмотрел современные возможности профилактики дисбиотических нарушений при антибактериальной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза.

В основе воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) лежит развитие инфекционно-воспалительного процесса в верхних отделах женского репродуктивного тракта в результате восходящей инфекции. Накопленные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев ВЗОМТ ассоциированы не с моноинфекцией, а с совокупностью возбудителей. С учетом повсеместного распространения антибиотикорезистентности микроорганизмов диагностика и лечение ВЗОМТ смешанной этиологии представляют непростую задачу.

Результаты мониторинга изменений спектра выделяемой микрофлоры влагалища и ее чувствительности к антибактериальным препаратам, проведенного на базе гинекологического отделения стационара Городской клинической больницы № 15 им. О.М. Филатова (Москва), показали, что спектр ведущей микрофлоры меняется с течением времени даже в рамках одного

медицинского учреждения. Очевидно, что в каждом лечебном учреждении гинекологического профиля формируется определенный спектр ведущих этиологических агентов. Поэтому при назначении лечения пациенткам с ВЗОМТ прежде всего необходимо учитывать индивидуальные особенности микробиоты влагалища и чувствительность возбудителей к антибактериальной терапии. Кроме того, надо помнить, что основными представителями микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста являются анаэробные микроорганизмы. Высокая частота бесконтрольного применения антибактериальных препаратов способствует развитию антибиотикорезистентности.

К настоящему моменту разработаны принципы рациональной антибактериальной терапии. При выборе стартового антибактериального препарата необходимо:

- ✓ определить микроорганизмы, вызвавшие инфекционный процесс;

- ✓ оценить возможность проникновения препарата в очаг инфекции и создания терапевтической концентрации;
- ✓ проанализировать состояние функции органов элиминации (печень, почки) и пути выведения препарата;
- ✓ рассмотреть риск побочных эффектов (нефротоксичность, гепатотоксичность и др.) с учетом характера патологии;
- ✓ учесть возрастные особенности пациентки, а также наличие беременности, лактации.

К принципам рациональной антибактериальной терапии также относится раннее начало лечения, оценка эффективности через 48 часов (по динамике клинического состояния), достаточная продолжительность лечения (по стандартам терапии), контроль побочного действия (клинический, лабораторный и др.), мониторинг антибиотикорезистентности в каждом лечебном учреждении.

В 2017 г. в России стартовала государственная программа контроля применения антимик-



XXIV Всероссийский научно-образовательный форум
«Мать и дитя – 2023», посвященный памяти академика РАН Г.М. Савельевой

робных средств, направленная на предупреждение распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам, биологическим и химическим средствам. Данная стратегия призывает назначать антимикробные средства по определенным показаниям и преимущественно тех групп, к которым медленно развивается устойчивость возбудителей¹.

В современной акушерско-гинекологической практике при лечении пациенток с ВЗОМТ важно соблюдать основные принципы рациональной антибиотикотерапии, способствующие снижению распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей и сохранению высокой эффективности антибиотиков. Все чаще возникает устойчивость возбудителей инфекций к ранее эффективным схемам антибактериальной терапии, в том числе в режиме монотерапии. Так, последние данные свидетельствуют о том, что пенициллины и цефалоспорины неэффективны в монорежиме, что объясняется высоким уровнем резистентности к ним аэробной и анаэробной микрофлоры. Это указывает на необходимость поиска рациональных комбинаций антибактериальных препаратов для лечения ВЗОМТ с учетом их спектра воздействия на микроорганизмы, в том числе грамотрицательные, грамположительные бактерии, внутриклеточные возбудители.

Применение системных антибиотиков может привести к нарушению биоценоза влагалища. Развитие вульвовагинальных инфекций связано с нарушением нормоценоза влагалища, а успех их лечения зависит от состояния не только патогенной, но и нормальной микрофлоры.

Сегодня в мире сохраняется актуальность проблемы распространения кандидозного вульвовагинита. Грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища здоровых женщин в отсутствие клинических признаков кандидозного вульвовагинита. При определенных условиях под воздействием экзо- или эндогенных факторов количество грибов рода *Candida* во влагалище увеличивается, возникает воспалительный процесс и формируется кандидозный вульвовагинит.

Следует отметить, что штаммы *C. albicans*, выделенные и у больных кандидозным вульвовагинитом, и у носителей, существенно не различаются по ряду биохимических характеристик. Можно сделать заключение о ведущей роли состояния макроорганизма в развитии кандидозного вульвовагинита, а не свойств возбудителя. Триггером развития заболевания является не изменение свойств грибов, а снижение резистентности организма хозяина².

При выявлении штаммов *C. albicans* следует оценивать состояние pH влагалищного содержимого. В результате сдвига pH в щелочную среду влагалищного содержимого процесс самоочищения влагалища нарушается. Кроме того, грибы рода *Candida* могут использовать антибиотики в качестве источников питания. В свою очередь системные антибиотики широкого спектра действия подавляют не только патогенные бактерии, но и находящиеся во влагалище лактобациллы, которые являются физиологическими антагонистами дрожжеподобных грибов².

Как известно, лактобациллы являются важной частью микробиоты человека и осуществляют защиту организма благодаря выраженной активности в отно-

шении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Лактобактерии конкурируют за рецепторы адгезии на слизистой с грибами рода *Candida* и их размножение, способствуют выработке перекиси водорода, которая также подавляет размножение патогенных микроорганизмов, продуцируют вещества с антибиотической активностью и стимулируют иммунный ответ.

Учитывая высокую частоту рецидивов вульвовагинитов, в том числе вызванных грибами рода *Candida*, в ряде случаев при назначении системной антибактериальной терапии целесообразно проводить профилактику возникновения нарушений микрофлоры влагалища.

Сегодня на фармацевтическом рынке появился новый препарат Экофуцин®, в состав которого входят натамицин и лактулоза. Натамицин – макролидный антибиотик, оказывающий фунгицидное действие, активен в отношении различных грибов, включая *Candida*. Лактулоза представляет собой дисахарид, синтетический структурный изомер молочного сахара – лактозы. Лактулоза оказывает пребиотический эффект, способствует увеличению количества лактобактерий во влагалище. При этом лактулоза является пребиотиком, который лактобактерии используют в качестве питательного субстрата. В результате увеличивается количество собственных лактобактерий, генетическая структура которых не является чужеродной. Состав *Lactobacillus* spp. восстанавливается до нормального уровня в первые сутки. Кроме того, лактулоза не стимулирует рост анаэробных бактерий и грибов рода *Candida*, поскольку они не используют лактулозу в ка-

¹ Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р «Об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года и плана мероприятий по ее реализации с проектом доклада Президенту Российской Федерации по данному вопросу».

² Кузьмин В.Н. Новые подходы диагностики и лечения вульвовагинита у женщин. Медицинский совет. 2010; 3–4: 27–31.

честве питательного субстрата. Грибы рода *Candida* не метаболизируют лактулозу, она не служит для них источником питания и не способствует их росту³.

В проспективном открытом рандомизированном сравнительном клиническом исследовании изучали эффективность комбинации натамицина с лактулозой (препарат Экофуцин®) в профилактике развития кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища на фоне применения антибактериальной терапии⁴. В исследование включали пациенток, поступивших в стационар для планового оперативного лечения (например, миомэктомии), при котором показана системная антибиотикотерапия, без признаков кандидозно-бактериального дисбиоза. 39 пациенток первой группы получали системную антибиотикотерапию и препарат Экофуцин® интравагинально один раз в сутки на ночь в течение 12 дней, начиная за шесть дней до плановой операции и начала антибиотикотерапии, 40 пациенток второй – только системную антибиотикотерапию. Результаты лечения оценивали на 13-й и 30-й дни от начала приема Экофуцина.

Анализ результатов клинического исследования показал, что в группе Экофуцина и антибиотика отсутствовали жалобы, характерные для кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища (творожистые выделения, чувство зуда, жжения, болезненность в области наружных половых органов и во влагалище). Между тем во второй группе, где пациентки получали только антибиотикотерапию, у 18% женщин на 13-й день наблюдения и 21% женщин на 30-й день наблюдения отмечались симптомы канди-

Применение нового лекарственного препарата Экофуцин®, в состав которого входит комбинация 100 мг натамицина и вспомогательного вещества лактулозы, на фоне антибактериальной терапии оказывает профилактическое действие в отношении развития кандидозного и бактериального дисбиоза. Профилактика кандидозного вульвовагинита с использованием Экофуцина способствует снижению частоты развития рецидивов заболевания

дозно-бактериального дисбиоза влагалища. При этом количество женщин с жалобами увеличивалось на протяжении всего периода наблюдения. В группе пациенток, которые получали только системные антибиотики, на 13-й и 30-й дни наблюдения лактобациллы были обнаружены у 93,8 и 97% пациенток, бифидобактерии – у 84,4 и 81,1% пациенток соответственно. У 100% женщин первой группы, которые получали Экофуцин® и антибиотик, на протяжении всего периода наблюдения во влагалищном отделяемом присутствовали лактобактерии и бифидобактерии в количестве, сопоставимом с исходным.

Таким образом, по данным теста Фемофлор-13, у женщин первой группы сохранялось высокое содержание лактобацилл в отделяемом влагалища, тогда как у пациенток второй группы выявлено статистически значимое влияние антибактериальной терапии на содержание лактобацилл в отделяемом влагалища.

Результаты клинического исследования показали, что на протяжении всего периода наблюдения ни у одной пациентки группы Экофуцина и антибиотика не выявлены грибы рода *Candida*. У пациенток, которые применяли только антибактериальную терапию, грибы рода *Candida* об-

наружены в 22,5% случаев с 13-го дня наблюдения. У женщин первой группы, которые получали Экофуцин® на фоне антибактериальной терапии, содержание облигатно-анаэробных микроорганизмов имело тенденцию к уменьшению, а во второй группе (только системной антибиотикотерапии) – к увеличению.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что применение нового лекарственного препарата Экофуцин®, в состав которого входит комбинация 100 мг натамицина и вспомогательного вещества лактулозы, на фоне антибактериальной терапии оказывает профилактическое действие в отношении развития кандидозного и бактериального дисбиоза. В данном исследовании показана безопасность и переносимость препарата Экофуцин®.

Профилактика кандидозного вульвовагинита с использованием современных препаратов с доказанной эффективностью может способствовать устранению грибов рода *Candida* в желудочно-кишечном тракте и снижению количества развития рецидивов кандидозного вульвовагинита, в том числе на фоне антибактериальной терапии. Адекватная антибактериальная терапия и восстановление микрофлоры – залог успешного лечения вульвовагинальных инфекций. ❧

³ Collins S.L., McMillan A., Seney S., et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84 (5): e02200–e02217.

⁴ Кузьмин В.Н. Экофуцин® как профилактика развития кандидозно-бактериального дисбиоза влагалища на фоне применения системной антибактериальной терапии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022; 5 (4): 292–296.



ЭКОФУЦИН®

суппозитории вагинальные

противогрибковый препарат с пребиотиком для лечения вульвовагинального кандидоза

НАТАМИЦИН

способствует элиминации грибов рода *Candida*

ПРЕБИОТИК*

способствует восстановлению физиологической микрофлоры



- Активен в отношении *C. albicans* и *C. non-albicans* ⁴
- Способствует увеличению количества лактобактерий во влагалище и помогает предотвратить развитие рецидивов кандидоза ⁴
- Входит в Федеральные клинические рекомендации ⁵
- Минимальный риск развития резистентности возбудителя ^{1, 2, 3}
- Разрешен с первого триместра беременности и в период лактации ⁶

*. Вспомогательное вещество, лактулоза.

1. Мальбахова Е.Т., Аруменян В.Г., Комиссарова Г.М., Балин О.Р. Н-п. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012; т. 11, №3, с. 11-17.

2. Златкина А.Р., Иваша В.А., Ухманова И.О. Кандидоз кишечника как новая проблема гастроэнтерологии. Российский журнал Гастроэнтерологии, гепатологии, и колопроктологии. 2001. №6. С. 33-38.

3. Мельникова И.О., Петрухин Д.Д., Натанский - противогрибковое средство класса полиеновых макролидов с необычными свойствами. 2015. №11. Вестник дерматологии и венерологии. 2015. №3. С. 161-160.

4. Инструкция по применению лекарственного препарата Экофуцин®

5. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом // РОДК, РОАГ / Москва, 2015.

6. Топольник В.Л., Кан Н.Е., Лысова Н.А., Конова Д.Н. Эффективность и безопасность терапии вульвовагинального кандидоза при беременности // РМЖ. Мать и дитя №209. 2018.



АО «АВВА РУС»

ул. Крылатское Холмы, д. 30, стр.9,

Москва, Россия, 121614

+7 (495) 956-75-54

avva-rus.ru

ecofucin.ru

Современный подход к преиндукции и индукции родов: как обеспечить эффективность и безопасность

Подготовка шейки матки к родам остается актуальной проблемой современного акушерства. В ходе семинара особое внимание спикеры уделили вопросам применения вагинальной системы, содержащей 10 мг динопростона с контролируемым высвобождением, для эффективной и безопасной индукции родов.

Подготовка шейки матки к родам: что препятствует оптимизму

Заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор Виталий Борисович ЦХАЙ рассказал о рациональном подходе к преиндукционной подготовке шейки матки. Он отметил, что индукция родов широко распространенная процедура в современном акушерстве. Частота индукции родов в развитых странах колеблется от 6,8 до 35,5%. При этом индукция родов совсем не безопасная процедура, ее эффективность зависит от адекватного выбора показаний и противопоказаний, времени и способа проведения. Индукция считается обоснованной, если ее использование улучшает материнские и перинатальные исходы и не приводит к увеличению числа осложнений. Увеличение частоты индукции родов обусловлено прежде всего возрастанием числа женщин с высоким перинатальным и акушерским риском. К факторам риска относят повышение возраста беременных, увеличение частоты пациенток с избыточной массой тела, ожирением, хроническими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия) и связанными с ними осложнениями беременности (преэклампсия, синдром задержки роста плода). Кроме того, распространение индукции родов в клинической акушерской практике обусловлено увеличением относительных показаний и большим количеством успешных индукций.

Для обеспечения безопасности и эффективности подготовки шейки матки к родовозбуждению необходимо соблюдать ряд условий:

- учреждение не ниже второго уровня;
- информированное согласие матери;
- оценка показаний и противопоказаний;
- уточнение срока беременности;
- оценка состояния матери и плода, кардиотокография перед началом подготовки к процедуре;
- определение степени зрелости шейки матки.

Докладчик подчеркнул, что состояние шейки матки – основной фактор, определяющий готовность организма беременной к родам. Зрелость шейки матки – необходимая составляющая своевременного начала родовой деятельности и успешного родоразрешения. При незрелой или недостаточно зрелой шейке матки роды в 57,2% случаев сопровождаются преждевременным излитием околоплодных вод, в 44,2% – аномалиями родовой деятельности. В итоге у 16,3% женщин беременность завершается оперативным родоразрешением.

В клинической практике для определения степени зрелости шейки матки широко используют шкалу Бишопа. При оценке по этой шкале от 0 до 5 баллов шейка матки считается незрелой, от 6 до 7 – недостаточно зрелой, от 8 баллов – зрелой.

В настоящее время для подготовки шейки матки и индукции родов применяют медикаментозные методы (мифепристон, динопростон, окситоцин), амниотомию и механические методы (катетер Фолея, осмотические гидроскопические расширители и ламинарии).

Профессор В.Б. Цхай представил результаты исследования, в рамках которого проводили сравнительный анализ эффективности препаратов динопростон, мифепристон, гидроскопического цервикального рас-

ширителя в подготовке шейки матки к родам. Участницы исследования были разделены на группы: у 93 пациенток для подготовки шейки матки применяли вагинальную систему с постепенным высвобождением динопростона (Цервидил), у 39 – препарат мифепристон, у 10 пациенток – гидроскопический цервикальный расширитель.

Критериями включения в исследование были доношенная беременность, оценка зрелости шейки матки 5 и менее баллов по шкале Бишопа.

Как известно, мифепристон – синтетическое стероидное антигестагенное средство, конкурентно блокирующее действие прогестерона на уровне гестагеновых рецепторов. Динопростон является синтетическим аналогом простагландина E₂, вызывает выраженное ритмичное сокращение миометрия беременной матки и нарастание ее тонуса, аналогично физиологическим схваткам во время родов. Динопростон оказывает местное влияние на шейку матки и вызывает ее размягчение, сглаживание, раскрытие. При вагинальном применении препарат напрямую действует на коллагеназу шейки матки, стимулирует сокращение миометрия, улучшает гемодинамику шейки матки, способствуя ее созреванию.

Современная лекарственная форма динопростона представляет собой вагинальную терапевтическую систему, содержащую 10 мг динопростона с контролируемым высвобождением, для подготовки шейки матки к родам, состоит из тканого полиэфирного чехла в виде длинной ленты петельчатой структуры, предназначенной для извлечения системы, внутрь которой помещена одна тонкая плоская полимерная пластина прямоугольной формы с закругленными краями.



XVII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Вагинальная система с постепенным высвобождением динопростона вводится в задний свод влагалища и извлекается через 24 часа независимо от степени созревания шейки матки. Вагинальную систему удаляют при разрыве околоплодных оболочек или начале родовой деятельности.

Цервикальный расширитель – цилиндрический стержень с закругленным атравматичным концом в верхней части и с нитью (либо без нее) для извлечения в нижней части.

Участницы исследования были сопоставимы по возрасту: средний возраст составил 31,3–32,7 года. Среди показаний к преиндукции основными были тенденция к перенашиванию, преэклампсия, гестационный сахарный диабет и гипертензия.

Средний срок преиндукции в группе мифепристона составил 39 недель + 5 дней, динопростона – 39 недель + 2 дня, 40 недель + 3 дня. Выбор указанных сроков индукции был обусловлен высоким перинатальным и акушерским риском. В группе мифепристона 41% пациенток получили одну дозу, 59% пациенток – две дозы. В группе динопростона 82,8% пациенток потребовалась только одна доза препарата, 17,2% – две дозы. Преждевременный разрыв плодных оболочек при индукции мифепристоном наблюдался у 51% пациенток, механическими средствами – у 40%, при индукции вагинальной системой с динопростонам – у 35% пациенток. Отсутствие эффекта при индукции с применением мифепристона отмечалось в 35% случаев, при использовании механических расширителей – в 60%, а при использовании вагинальной системы с динопростонам (Цервидил) – только в 18,3%.

Операция кесарева сечения выполнена 40% пациенток группы мифепристона, 60% – группы механической индукции и 14% – группы динопростона. При этом в группе мифепристона основным показанием к проведению операции был дистресс плода (37,5%), тогда как в группе динопростона он был причиной проведения кесарева сечения лишь в 3,2% случаев. Причиной оперативного родоразрешения также стала

первичная слабость родовой деятельности: в группе мифепристона у 12,5% пациенток, в группе динопростона – у 2,2% пациенток. Отсутствие эффекта от преиндукции на фоне применения мифепристона зафиксировано в 35% случаев, при использовании динопростона – в 8,6%.

В рамках исследования сравнивали продолжительность первого, второго и третьего периода родов у первородящих и повторнородящих при проведении индукции препаратами мифепристон и динопростон. В целом данные показатели были схожи в обеих группах и находились в рамках физиологических интервалов. Общая продолжительность родов в группе пациенток, получавших динопростон, была ниже, чем в группе мифепристона.

В исследовании оценили перинатальные исходы в группе пациенток, получавших вагинальную систему с динопростонам. Средняя масса новорожденного составила 3490 г, средний рост – 53 см, средняя оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте – 8,1 и 8,8 балла соответственно. Родовых травм и перинатальных потерь не зарегистрировано.

В отличие от других групп пациенток осложнения послеродового периода у пациенток, получавших динопростон (Цервидил), были только первой степени. Случаев послеродового эндометрита не зафиксировано.

Далее докладчик остановился на вопросах безопасности преиндукции. Он представил клинический случай 35-летней пациентки, которая поступила в плановом порядке в родильный дом для подготовки шейки матки к родам и родоразрешению. Беременность протекала без особенностей. На сроке 40 недель 4 дня пациентке выполнена преиндукция мифепристоном дважды. На сроке 40 недель 6 дней введен интрацервикально динопростон (Препидил) в форме геля. Через две минуты после введения состояния пациентки резко ухудшилось. Зарегистрированы анафилактическая реакция, отек Квинке, бронхоспазм, острая гипоксия плода. Были применены противошо-

ковая терапия, экстренное кесарево сечение. Ребенок родился в тяжелой асфиксии с оценкой по шкале Апгар на первой минуте – 4 балла, была применена искусственная вентиляция легких. Женщине выполнена релапаротомия, общая кровопотеря составила 9 л. Пациентку перевели в перинатальный центр, где она находилась 12 суток. К аппарату искусственной вентиляции легких была подключена в течение двух суток. В послеоперационном периоде у пациентки развилась острая почечная недостаточность. Выполнено пять сеансов экстракорпоральной гемокоррекции, два сеанса гемодиализа. Таким образом, осложнениями стали полиорганная недостаточность, острая почечная недостаточность, гематома забрюшинного пространства. На 14-е сутки функция почек восстановилась.

По словам профессора, данный клинический случай наглядно демонстрирует редкие, но возможные побочные эффекты простагландина E2 динопростона в форме геля, введенного интрацервикально. В инструкции к препарату динопростона для интрацервикального введения среди побочных эффектов терапии со стороны матери упоминается возможность развития таких жизнеугрожающих состояний, как разрыв матки, отслойка плаценты, эмболия околоплодными водами, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции. Со стороны плода – дистресс-синдром, изменение сердцебиения плода, мертворождаемость, снижение оценки состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 баллов. В отличие от динопростона для интрацервикального введения вагинальная система, содержащая динопростон с контролируемым высвобождением (Цервидил), характеризуется лучшей переносимостью и отсутствием таких серьезных нежелательных явлений, как эмболия околоплодных вод, отслойка плаценты и мертворождаемость.

Результаты многочисленных исследований показали, что использование вагинальной системы снижает потребность в акушерских

вмешательствах, сокращает интервал между индукцией и родоразрешением и позволяет уменьшить срок пребывания в стационаре¹. Эффективность и безопасность вагинальной системы с контролируемым высвобождением динопростона превышает

таковые других методов медикаментозной и механической индукции². В заключение профессор В.Б. Цхай отметил, что однократное применение вагинальной системы Цервидил, содержащей 10 мг динопростона с контролируемым высвобождением,

позволяет в большинстве случаев эффективно подготовить родовые пути к родам. Препарат удобен в применении, характеризуется меньшим риском развития осложнений в родах по сравнению с пероральным мифепростоном.

Элективная индукция родов в современном акушерстве. Аргументы за и против

Как отметила д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Татьяна Петровна ЗЕФИРОВА, несмотря на современную парадигму уменьшения медицинских вмешательств при проведении родов у здоровых женщин и сохранения естественного процесса родов, индукция родов остается одной из самых распространенных процедур в современном акушерстве. Частота индуцированных родов в развитых странах составляет 20–30% родоразрешений. За период с 1990 по 2017 г. в США процент одноплодных первых родов между 37-й и 39-й неделями беременности увеличился с 38,5 до 49,5%. Изменения вызваны увеличением количества индуцированных родов и смещением использования метода кесарева сечения в сторону более ранних сроков беременности. При этом родоразрешение до 39-й недели имеет место и среди женщин с низким риском, без показаний к индукции. К причинам увеличения числа программных родов можно отнести увеличение среднего возраста беременных, рост числа женщин с высоким перинатальным и акушерским риском, высокий процент

экстрагенитальной патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение) и осложнений беременности, а также рост элективной индукции родов.

Под элективной индукцией родовой деятельности подразумевается решение об индукции родов без медицинских показаний, по желанию врача или женщины.

В последние десятилетия в ряде стран проведены исследования эффективности и безопасности индукции родов для матери и ребенка. Результаты исследований весьма противоречивы. Так, в рандомизированном многоцентровом исследовании ARRIVE отмечались положительные исходы индуцированных родов в отношении снижения частоты операций кесарева сечения и количества гипертензивных расстройств у женщин. Однако возникает вопрос, можно ли экстраполировать полученные результаты на разные популяции женщин, ведь условия исследования могут не отражать данные обычной реальной практики. В частности, частота операций кесарева сечения в исследовании отличалась от фактического распространения этого метода.

По данным другого исследования с участием 55 694 женщин, элективная индукция родов связана с повышением частоты оперативных

вагинальных родов у первородящих. У повторнородящих частота кесарева сечения не различалась при плановой индукции и спонтанных родах. Кроме того, элективная индукция родов была обусловлена увеличением времени от госпитализации до родов как у первородящих, так и у повторнородящих. Авторы исследования не пришли к определенным выводам о пользе полученной информации для использования в клинической практике³.

В 2023 г. были опубликованы результаты метаанализа 1 625 899 одноплодных родов, индуцированных на сроке 39 недель. Показано, что индукция родов ассоциируется со снижением вероятности тяжелых травм промежности, частоты оперативных вагинальных родов, макросомии, а также уменьшением риска низкой оценки новорожденного по шкале Апгар и снижением риска экстренного проведения кесарева сечения у повторнородящих. Однако у первородящих увеличивается частота дистосии плечиков⁴.

В аспекте результатов современных исследований, включая исследование ARRIVE, Американская коллегия акушеров-гинекологов (ACOG) и Общество медицины матери и плода (SMFM) выступили программные заявления, поддерживающие индукцию родов без каких-либо медицинских показаний как «разумный вариант» на сроке 39 недель у нерожавших женщин. В связи с этим интерес представ-

¹ Facchinetti F, Venturini P, Verocchi G., Volpe A. Comparison of two preparations of dinoprostone for pre-induction of labour in nulliparous women with very unfavourable cervical condition: A randomised clinical trial. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2005; 119 (2): 189–193.

² Sulaiman S., Sivaranjani S., Razali N., et al. Foley catheter compared with controlled release dinoprostone vaginal insert for labor induction after one previous cesarean delivery: A randomized trial. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2023; 160 (3): 814–822.

³ Souter V., Painter I., Sitcov K., Caughey A.B. Maternal and newborn outcomes with elective induction of labor at term. Am. J. Obstet. Gynecol. 2019; 220 (3): 273.e1–273.e11.

⁴ Hong J., Atkinson J., Mitchell A.R., et al. Comparison of maternal labor-related complications and neonatal outcomes following elective induction of labor at 39 weeks of gestation vs expectant management. JAMA Netw. Open. 2023; 6 (5): e2313162.



XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

ляет сравнительный анализ характеристики родов за год до и после принятия новой 39-недельной активной индуцированной политики среди выделенной популяции женщин (5200 родов). Установлено, что частота индуцированных родов среди пациенток со сроком гестации 39 недель увеличилась с 19,2 до 40%. Вероятность проведения операции кесарева сечения в целом не изменилась. Продолжительность пребывания в клинике значительно возросла. Показано также, что заболеваемость хориоамнионитом увеличилась, в то время как частота других материнских и неонатальных патологий не изменилась⁵.

По мнению профессора Т.П. Зефировой, данные исследований не дают прямых ответов на вопросы о целесообразности и безопасности активной индукции родов. Безусловно, к доказанным плюсам индукции можно отнести стимуляцию родоразрешения на фоне зрелой шейки матки. Как известно, созревание шейки матки – важная детерминанта успешных родов, как индуцированных, так и спонтанных.

Для оценки степени созревания шейки матки используют шкалу

Бишопа. Дополнительно можно определять степень анатомического изгиба матки (маточно-цервикальный угол). По некоторым данным, этот метод в сочетании с оценкой по шкале Бишопа показал более высокую эффективность в прогнозировании успешной индукции родов.

Китайские исследователи для прогнозирования неудач спонтанных родов у первородящих предлагают номограмму, учитывающую сумму показателей: оценку по Бишопу, маточно-цервикальный угол, окружность головы плода, индекс массы тела женщины.

Кроме того, оценить качество шейки матки можно с помощью эластографического исследования.

Сегодня для подготовки шейки матки к родам применяют механические и фармакологические методы. В качестве фармакологических препаратов в нашей стране для индукции родов используют простагландин E2 динопростон и антигестаген мифепристон. Можно также использовать комбинации различных способов, например динопростон и катетер Фолея.

По словам докладчика, в отечественной акушерской практике для подго-

товки шейки матки к родам появился новый эффективный и безопасный метод – вагинальная система с динопростонном. Ее использование позволяет обеспечить нормальное течение спонтанных родов, а также эффективно провести индуцированные роды. Вагинальная система предназначена для стимуляции созревания шейки матки у беременных в возрасте старше 18 лет на сроке гестации от 37 недель при наличии медицинских показаний для индукции родовой деятельности. Каждая терапевтическая вагинальная система состоит из бионеразлагаемого полимерного вкладыша с лекарственным препаратом, содержащего 10 мг динопростона, диспергированного по всей матрице. Вагинальная система удобна в применении, легко устанавливается и извлекается, отличается хорошей переносимостью. Резюмируя сказанное, профессор Т.П. Зефилова подчеркнула, что применение вагинальной терапевтической системы с динопростонном с контролируемым высвобождением – перспективный метод подготовки шейки матки и индукции родов в отечественной акушерской практике.

Опыт применения релизинг-системы с динопростонном для индукции родов

Руководитель перинатального центра Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова, к.м.н. Сергей Валерьевич МАРТИРОСЯН рассказал о практическом опыте применения релизинг-системы с динопростонном для индукции родов.

В 1964 г. Эдвард Бишоп опубликовал десятибалльную классификацию оценки степени зрелости шейки матки с целью определения вероятности спонтанного наступления родов, предикторов успешности ответа на вмешательство, связанных с индукцией родов, и определения необходимости использования различных методов

подготовки шейки матки (фармакологических или механических).

Сегодня модифицированная шкала оценки степени зрелости шейки матки Бишопа широко используется в акушерской практике. Следует отметить, что в нашей стране интерпретация показателей по данной шкале несколько иная, чем в других странах. Согласно большинству международных рекомендаций, при определении степени зрелости шейки матки по шкале Бишопа выделяют две категории – зрелую и незрелую. Так, в соответствии с руководством Национального института передового

опыта в области здравоохранения (NICE), 8 баллов и более по шкале Бишопа – показатель высокого риска спонтанных родов или ответа на вмешательство, связанные с индукцией, 6 баллов и менее – показатель необходимости проведения мероприятий по подготовке шейки матки к индукции родов. Аналогичный подход использует ACOG и Общество акушеров и гинекологов Канады (SOGC), которые также классифицируют степень зрелости шейки матки на зрелую и незрелую. Незрелой шейка матки считается при 6 баллах и менее по шкале Бишоп, что является показанием к мероприятиям для подготовки шейки матки к индукции и противопоказанием к проведению амниотомии и введению окситоцина.

⁵ Jelks A.T., Yao A.Q., Byrne J.D. Impacts of embracing 39-week elective induction across an entire labor and delivery unit. AJOG Glob. Rep. 2023; 3 (2): 100168.

В российской классификации присутствует промежуточная стадия – созревающая шейка матки. Во многом это создает сложности в клинической практике при определении показаний к преиндукции родов.

Докладчик отметил, что в настоящее время в мире не существует единой четкой передовой практики в отношении выбора способа преиндукции родов. В целом приемлемыми считаются как механические, так и фармакологические методы. Выбор основывается на предпочтениях врачей и пациенток. При этом учитывается наличие противопоказаний к определенным методам преиндукции в разных когортах пациенток.

Сегодня хорошо изучена роль простагландина в процессах созревания шейки матки. К противопоказаниям к применению простагландинов для индукционной терапии относится рубец на матке после операции кесарева сечения, поскольку их использование ассоциируется с увеличением риска разрыва матки. Регулярная маточная активность (более двух маточных сокращений за десять минут) также является противопоказанием к использованию простагландинов для индукции родов.

Данные литературы свидетельствуют о высокой эффективности простагландинов в преиндукции/индукции родов, а также повышении вероятности родоразрешения через естественные родовые пути в течение 12 и/или 24 часов.

Динопростон – синтетический аналог простагландина E₂ – хорошо известен как стимулятор родовой деятельности. В современной акушерской практике для индукции родов его используют в виде геля (вагинально и интрацервикально) или инновационной форме – в виде вагинального pessaria с контролируемым высвобождением. В метаанализе 15 рандомизированных клинических исследова-


ний сравнивали эффективность и безопасность вагинальной релизинг-системы, содержащей 10 мг динопростона с контролируемым высвобождением, и динопростона в форме геля для индукции родов⁶. В группах пациенток, у которых применяли pessarium с динопростомом 10 мг, отмечалось увеличение количества вагинальных родов, снижение частоты операций кесарева сечения и длительности госпитализации по сравнению с гелевой формой динопростона.

Исследования безопасности вагинального pessaria с динопростомом 10 мг показали преимущества данной формы препарата в отношении снижения риска нежелательных явлений, связанных с применением простагландинов. Релизинг-система с динопростомом 10 мг характеризуется хорошим профилем безопасности и удобством применения.

Релизинг-система с динопростомом (Цервидил) – вагинальный инсерт, который содержит 10 мг динопростона. Скорость высвобождения динопростона – 0,3 мг/ч. Инсерт удаляют в активной фазе родов или через 24 часа после установки. Преимуществом препарата динопростон в форме вагинального pessaria в сравнении с гелем считается возможность удаления при развитии тахисистолии или других аномалиях сердечного ритма плода. С.В. Мартиросян представил результаты одноцентрового когортного исследования, проведенного на базе перинатального центра Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова. Цель исследования – сравнить дилатационный катетер (изолированно) и комбинацию дилатационного катетера с вагинальным инсертом с динопростомом на этапе подготовки шейки матки и индукции родов у 100 беременных. Критериями включения в исследование были срок беременности свыше 37 недель, первородящие пациентки,

интактные плодные оболочки, отсутствие рубца на матке после кесарева сечения, незрелая шейка матки (6 баллов и менее), живой плод в головном предлежании, отсутствие врожденных пороков развития плода. Пациенток разделили на две равные группы: в одной применяли дилатационный катетер (изолированно), в другой – комбинацию дилатационного катетера с вагинальным инсертом с динопростомом.

По данным исследования, среднее время до родов через естественные родовые пути при сочетании дилатационного катетера с динопростомом составило 21 час, только с дилатационным катетером – 31 час. В группе комбинированной индукции роды в течение 12 часов начались в 8% случаев, в течение 24 часов – в 73%. В группе дилатационного катетера эти показатели составили 4 и 29% соответственно. В группе, в которой применяли комбинацию дилатационного катетера и инсера с динопростомом, роды через естественные родовые пути в течение 12 ч произошли в 8% случаев, тогда как у пациенток на фоне использования изолированного дилатационного катетера – в 4% случаев, роды через естественные родовые пути в течение 24 часов – в 58 и 25% случаев соответственно. Анализ полученных данных показал значительное преимущество использования комбинации дилатационного катетера и инсера с динопростомом по сравнению с дилатационным катетером в отношении созревания шейки матки и эффективной индукции родов.

В заключение С.В. Мартиросян подчеркнул, что применение современной вагинальной системы с динопростомом для подготовки шейки матки и индукции родов является безопасным и эффективным методом, позволяющим улучшить материнские и перинатальные исходы, снизить риск осложнений и частоту оперативных вмешательств. 

⁶ Zeng X., Zhang Y., Tian Q., et al. Efficiency of dinoprostone insert for cervical ripening and induction of labor in women of full-term pregnancy compared with dinoprostone gel: a meta-analysis. Drug. Discov. Ther. 2015; 9 (3): 165–172.

Цервидил®

ДИНОПРОСТОН

система вагинальная
терапевтическая, пессарий

Контроль на кончиках ваших пальцев



Для подготовки шейки матки и индукции родовой деятельности

Торговое название: Цервидил, 10 мг, система вагинальная терапевтическая

Международное непатентованное название: динопростон

Лекарственная форма: система вагинальная терапевтическая (СВТ)

Фармакотерапевтическая группа: родовой деятельности стимулятор – простагландин Е2 аналог синтетический

Код АТХ: G02AD02

Показания к применению:

Стимуляция созревания шейки матки у беременных в возрасте от 18 лет и старше при сроке гестации ≥ 37 недель, при наличии медицинских или акушерских показаний для индукции родовой деятельности.

Режим дозирования:

Препарат Цервидил следует применять только под контролем лечащего врача, имеющего соответствующую специализацию. СВТ вводят в верхнюю часть заднего свода влагалища. Систему следует извлечь через 24 ч независимо от степени созревания шейки матки. Не ранее чем через 30 минут после извлечения СВТ рекомендуется вводить окситоцин.

Способ применения:

СВТ Цервидил необходимо достать из морозильной камеры непосредственно перед введением. Не требует предварительного размораживания! Рекомендуется вводить в задний свод влагалища. Не следует запрокидывать конец ленты во влагалище. После введения системы женщина должна оставаться в лежачем положении на спине в течение 20–30 минут. Извлечение произвести быстро и легко, потянув за хвостовую часть (ленту для извлечения). Необходимо извлечь СВТ для прекращения поступления динопростона, когда созревание шейки матки считается полным или по следующим причинам:

- Начало родовой деятельности
- Самопроизвольный разрыв плодных оболочек или амниотомия
- Признаки гиперстимуляции или гипертонических сокращений матки
- Признаки дистресса плода
- Тошнота, рвота, артериальная гипотензия или тахикардия у матери
- Не менее, чем за 30 минут до начала внутривенной инфузии окситоцина

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к динопростону или к любому из вспомогательных веществ препарата
- Начало родовой деятельности
- Если ранее был введен окситоцин или другие стимуляторы родовой деятельности
- Предлежание плаценты или вагинальное кровотечение неясной этиологии во время настоящей беременности
- Длительные сильные сокращения матки
- Хирургические вмешательства на матке в анамнезе
- Клинически и анатомически узкий таз
- Неправильное предлежание плода
- Подозрения или клинические проявления признаков дистресс-синдрома плода
- Обширные хирургические вмешательства в анамнезе или разрыв шейки матки
- Воспалительные заболевания органов малого таза

Особые указания и методы предосторожности:

См. полную инструкцию к применению

Срок годности: 3 года

Условия хранения: хранить в морозильной камере при температуре от -25°C до -10°C в оригинальной упаковке (саше в картонной пачке)

Литература: Инструкция по применению препарата Цервидил Рег. Уд.№ЛП-000106 от 24.12.2020.
Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.
Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Ферринг Фармасетиналз»
115054, г. Москва, Космодамианская наб., 52 стр. 4
Тел: (495) 287-0343; факс: (495) 287-0342
E-mail: info@ferring.ru; сайты: ferring.com, akusheronline.ru

На правах рекламы

Инновации фитотерапии в оздоровлении женщин

С древних времен люди применяли вещества природного происхождения в лечебных целях. Сегодня фитотерапия является важным компонентом лечебных алгоритмов широкого спектра заболеваний. В рамках XVII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» состоялся симпозиум по актуальным вопросам применения современных методов фитотерапии в целях лечения и профилактики нарушений репродуктивного здоровья женщин. С приветственным словом к участникам симпозиума обратился его председатель, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ. Он отметил, что благодаря внедрению современных технологий производство препаратов из растительного сырья вышло на принципиально новый уровень. На всех этапах производства фитопрепаратов особые требования предъявляются к безопасности и эффективности, а также сохранению биологической активности лекарственных средств. Применение лекарственных средств природного происхождения для профилактики и лечения различных состояний и заболеваний у женщин репродуктивного возраста – перспективное терапевтическое направление, основанное на доказательной медицине и давних традициях.

Гормонотерапия, гормонофобия и болезни органов репродукции: недоиспользуемые возможности

Как отметила ведущий научный сотрудник отделения лучевой терапии гинекологических заболеваний Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба (Обнинск), д.м.н. Лиана Сирекановна МКРТЧЯН, рак тела матки занимает первое место среди злокачественных новообразований половых органов у женщин старше 50 лет. Несмотря на внедрение новейших технологий лучевой терапии и хирургических методов, в мире наблюдается тенденция к увеличению смертности женщин в возрасте до 50 лет от гормонозависимого рака репродуктивных органов.

В связи с продолжающимся ростом заболеваемости рак тела матки представляет одну из наиболее актуальных социальных проблем для системы здравоохранения.

В настоящее время доказана роль профилактических мероприятий в снижении заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний.

Выделяют первичную и вторичную профилактику рака. Первичная подразумевает предупреждение или устранение непосредственной этиологической основы заболевания. Вторичная профилактика направлена на замедление или остановку развития заболевания, лечение факкультативного или облигатного предрака.

К факторам риска развития доброкачественных и злокачественных заболеваний эндометрия относят наследственную предрасположенность, обменно-эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет 2-го типа), хроническую ановуляцию, отсутст-

вие родов в анамнезе, бесплодие, раннее менархе, позднюю менопаузу и др. Кроме того, онкологический риск несут в себе факторы внешней среды. Сегодня активно изучается роль редокс-системы в канцерогенезе. Редокс-статус рассматривают как равновесие между свободнорадикальными процессами и антиоксидантной защитой организма. Активация этих процессов под воздействием наследственных факторов и факторов внешней среды может вызывать избыточное образование активных форм кислорода и, как следствие, влиять на синтез ДНК, передачу клеточных сигналов, экспрессию генов, ферментативную активность. Нарушения в редокс-гомеостазе лежат в основе патогенеза гиперпролиферативных заболеваний, их опухолевой трансформации и прогрессирования.

Докладчик представила данные о заболеваемости женского населения загрязненных территорий



XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Брянской и Калужской областей, полученные в рамках федеральной программы «Оказание комплексной медицинской помощи отдельным категориям граждан Беларуси и России, подвергшихся радиационному воздействию вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС». В рамках программы анализировали антиоксидантный статус женщин, уровень малонового диальдегида (МДА) плазмы – конечного продукта перекисного окисления липидов. МДА плазмы является маркером повреждения клеток под влиянием свободных радикалов.

По данным исследований, у женщин, проживающих на загрязненных территориях, выявлено смещение динамического равновесия в системе «свободнорадикальные процессы – антиоксидантная система защиты» в сторону активации свободнорадикального окисления, воспалительных процессов. Так, среднее значение антиоксидантной активности снижено на 2%, а среднее значение маркера воспаления (С-реактивного белка) увеличено в четыре раза по сравнению с нормой. Установлено, что уровень МДА повышается по мере старения организма, увеличения индекса массы тела, а также при наличии доброкачественных заболеваний репродуктивной системы. Таким образом, уровень МДА плазмы – хороший маркер риска развития доброкачественных заболеваний у женщин, причем в группе лиц моложе 38 лет он характеризуется высокой чувствительностью, а в группе старше 38 лет – высокой специфичностью. По словам Л.С. Мкртчян, окислительный стресс может служить мишенью в рамках стратегии первичной профилактики онкологических заболеваний репродуктивной системы.

Накопленные данные свидетельствуют о связи доброкачественных и злокачественных новообразований эндометрия. Гиперплазия и рак эндометрия имеют общие факторы риска. В патогенезе этих

заболеваний ключевую роль играет относительный или абсолютный избыток эстрогенов – длительная хроническая гиперэстрогения. В случае рака эндометрия при гистерэктомии в операционном материале обнаруживаются морфологические признаки гиперплазии эндометрия с атипией или без нее. Эпидемиологические исследования также показывают, что у больных раком эндометрия в анамнезе наблюдается гиперплазия эндометрия.

Аналогичная ситуация складывается при доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочной железы.

Безусловно, гормонотерапия – основной метод этиопатогенетического лечения гормонозависимой патологии органов репродуктивной системы в рамках вторичной профилактики. При этом значение имеет комплаентность больных. Как известно, приверженность длительной терапии – мера, при которой поведение пациенток (модификация образа жизни и прием лекарственных препаратов) соответствует согласованным с ними врачебным рекомендациям. На приверженность лечению влияет множество факторов, связанных с характеристикой лекарственного средства, личностью пациентки и ее соматическим состоянием, взаимоотношениями с врачом. В частности, приверженность пациенток лечению гормональными препаратами напрямую зависит от возможных побочных явлений и необходимости длительной терапии. Это касается и менопаузальной гормональной терапии (МГТ), которая остается основным патогенетическим методом коррекции климактерических расстройств и заболеваний, обусловленных возрастным дефицитом женских половых гормонов.

Несмотря на доказанную эффективность МГТ, в мире наблюдается недостаточная приверженность врачей и пациенток данному методу лечения. Онкологи испытыва-

ют настороженность в отношении интенсификации терапии из-за опасений развития побочных эффектов, осложнений, увеличения стоимости лечения. Пациентки боятся усугубить течение уже имеющегося онкологического заболевания, опасаются возникновения метаболических изменений, эмоциональных расстройств и т.д.

К потенциальным рискам МГТ относят коморбидную патологию, тромбоземболические осложнения, гормонозависимые и условно гормонозависимые формы опухолей, отягощенный наследственный анамнез. Безусловно, преимущества и риски МГТ в значительной мере зависят от индивидуальностей.

Как лечить женщин с гормонозависимой патологией репродуктивной системы или менопаузальным синдромом с относительными/абсолютными противопоказаниями к использованию МГТ или не желающих принимать гормональные препараты? Сегодня международные ассоциации онкологов рекомендуют использовать возможности интегративной медицины – сочетать стандартные и комбинированные методы лечения.

На базе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба был организован Центр восстановительной и эстетической медицины, реализующий реабилитационные программы, направленные на восстановление женского здоровья. Для этого применяются лазерные, радиоволновые, инъекционные и нитевые технологии, аллогенная плацентарная терапия, методы HIFU-терапии, нутрицевтики.

В исследованиях последних лет получены убедительные доказательства эффективности нутрицевтиков в укреплении женского здоровья. Показано, что индол-3-карбинол и его метаболиты являются молекулярными мультитаргетами. Индол-3-карбинол обладает широким спектром противоопухолевой активности в сочетании с низкой токсичностью, имеет высокую цен-

ность в профилактике и терапии рака женских половых органов. Индол-3-карбинол восстанавливает баланс половых гормонов и снижает риск нарушения контроля за пролиферацией и злокачественной трансформацией клеток. Таким образом, индол-3-карбинол действует на основные звенья патогенеза гиперпролиферативных заболеваний¹. Кроме того, в настоящее время доказано влияние фитоэстрогенов на состояние женского здоровья. Лигнаны – представители нефлаво-

ноидных фитоэстрогенов. Лигнаны характеризуются антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, оказывают антипролиферативное действие и кардиопротекторный эффект. Лигнаны способствуют коррекции метаболического синдрома, улучшению когнитивных функций, сокращению частоты приливов, снижению риска развития рака молочной железы у женщин в пре- и постменопаузе. Среди природных антиоксидантов лигнаны проявляют осо-

бенно высокую антиоксидантную эффективность, обладают потенциалом профилактических и терапевтических средств^{2,3}. В заключение Л.С. Мкртчян подчеркнула, что применение комбинации индол-3-карбинола и лигнанов (NOW Супер Индол-3-карбинол) является эффективным методом снижения риска развития пролиферативной активности и коррекции гормональных нарушений у женщин, в том числе в периоде менопаузы.

Предменструальный синдром: пессимизм врача в современных контрарверсиях

Доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Ольга Ивановна КЛИМОВА акцентировала внимание специалистов на проблеме ведения пациенток с предменструальным синдромом (ПМС). ПМС – сложный патологический симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми, обменно-эндокринными нарушениями. ПМС существенно нарушает качество жизни женщин, их работоспособность, социальные и межличностные взаимоотношения. ПМС был описан еще в работах древнегреческих врачей. В 1931 г. Р. Франк впервые объяснил причины и сформулировал

определение синдрома предменструального напряжения. Более четкое описание симптомов при ПМС в 1953 г. представили К. Далтон и Р. Грин. По мнению ученых, ПМС – циклическое появление симптомов, нарушающих некоторые сферы жизни и возникающих в четкой и предсказуемой связи с менструацией. В настоящее время ПМС рассматривается как болезнь цивилизации. ПМС отмечается у 20% женщин в возрасте 19–30 лет, у 47% – в возрасте старше 30 лет, у 55% – старше 40 лет. У 2–19% женщин встречаются тяжелые формы ПМС. Определенную роль в развитии ПМС играют провоцирующие кофакторы: стресс, аборт, осложненные роды, перенесенные инфекции, ожирение, анемия, курение^{4,5}. Известно 150–200 симптомов ПМС, но только 20% женщин из всей популяции имеют симптомы, нарушающие повседневную

жизнь. К ним относят не только физические (головную боль, головокружение, тошноту, понос, запор и др.), но также психологические и поведенческие симптомы. Как правило, ПМС особенно подвержены эмоционально лабильные женщины, занимающиеся интеллектуальным трудом. Патогенез и этиология ПМС до конца не изучены. Как известно, в развитие ПМС вносят вклад нарушения выработки стероидных половых гормонов, минералокортикоидного обмена, нервно-вегетативные расстройства и нарушения иммунной системы. Сегодня обсуждается теория генетического наследования ПМС. Данные последних исследований свидетельствуют о том, что главным этиологическим фактором ПМС является не уровень половых гормонов и нейрорегуляторов, а реакция центральной нервной системы на колебания уровня в течение менструального цикла⁶. Выделяют легкую и тяжелую формы ПМС, а также компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную ста-

¹ Karimabad M.N., Mahmoodi M., Jafarzadeh A., et al. Molecular targets, anti-cancer properties and potency of synthetic indole-3-carbinol derivatives. *Mini Rev. Med. Chem.* 2019; 19 (7): 540–554.

² Pan A., Yu D., Demark-Wahnefried W., et al. Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90 (2): 288–297.

³ Jeong E.J., Lee H.K., Lee K.Y., et al. The effects of lignan-rich extract of *Shisandra chinensis* on amyloid- β -induced cognitive impairment and neurotoxicity in the cortex and hippocampus of mouse. *J. Ethnopharmacol.* 2013; 146 (1): 347–354.

⁴ Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Johnson S.R., Manson J.E. Cigarette smoking and the development of premenstrual syndrome. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168 (8): 938–945.

⁵ Bertone-Johnson E.R., Hankinson S.E., Willett W.C., et al. Adiposity and the development of premenstrual syndrome. *J. Womens Health (Larchmt).* 2010; 19 (11): 1955–1962.

⁶ Гинекология: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

дии. Кроме того, в зависимости от симптомов классифицируют клинические формы ПМС: эмоционально-аффективную, отечную, цефалгическую, кризовую, атипическую. Следует отметить, что характеристика данных форм имеет условный характер. Обычно формы ПМС сочетаются между собой, а изолированные формы практически не встречаются.

Докладчик отметила, что в ряде случаев при тяжелом варианте течения ПМС непросто установить диагноз, поскольку у пациенток преобладают выраженные нервно-психические проявления. Так, предменструальное дисфорическое расстройство может сопровождаться симптомами тяжелой депрессии, тревоги и суицидальными мыслями.

По словам О.И. Климовой, лечение ПМС должно быть комплексным и индивидуальным. Современные алгоритмы лечения ПМС включают два направления – поведенческое и медикаментозное. К основным методам немедикаментозной терапии ПМС относят модификацию образа жизни (физические упражнения, диету), использование нутрицевтиков (кальций, витамины группы В и D), растительных препаратов (витекс священный, *vitex agnus-castus*), иглорефлексотерапии, различных методик по управлению стрессом (релаксации, йоги, дыхательных практик).

Среди растительных препаратов наиболее широкой доказательной базой характеризуется витекс священный. Он обладает уникальными свойствами и применяется при различных заболеваниях.

Кроме того, доказана эффективность масла огуречника (бурачника лекарственного). Масло огуречника содержит в своем составе высокую концентрацию жирных кислот, из них полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) составляют 55%. Входящая в состав масла огуречника гамма-линоленовая кислота, относящаяся к ПНЖК, уменьшает синтез метаболитов окисления арахидоновой кислоты, которые активизируют воспалительную реакцию. Масла, богатые линоленовой кислотой, можно использовать в качестве профилактики рассеянного склероза, ревматоидного артрита, при болезнях сердца. Масло огуречника обладает нейропротекторным, антиоксидантным, ранозаживляющим, противовоспалительным и антидепрессантным эффектами. Масло огуречника назначают для поддержания нормального уровня эстрогенов при ПМС, вазомоторных симптомах климактерия, масталгии, а также при заболеваниях кожных покровов (экземе, псориазе)⁷.

Одним из эффективных средств поддержания здоровья женщины в разные периоды жизни является экстракт дикого ямса. Дикий ямс

содержит фитостероид диосгенин – предшественник прогестерона. Установлено, что дикий ямс снижает индекс атерогенности, демонстрирует вазодилатирующий и противоопухолевый эффекты, оказывает спазмолитическое действие. Показаниями к применению экстракта дикого ямса являются ПМС, мастодиния, дисменорея, климактерический синдром.

О.И. Климова подчеркнула, что у женщин с ПМС и в климактерическом периоде часто развиваются нарушения нервной системы, сопровождающиеся головной болью, депрессией, тревогой. Гриффония простолитная – источник 5-гидрокситриптофана – естественного предшественника нейротрансмиттера серотонина. Использование экстракта гриффонии простолитной, содержащей 5-гидрокситриптофан, способствует профилактике мигрени, снижению массы тела у пациентов с ожирением, уменьшению симптомов депрессии, беспокойства, панических атак. Экстракт может использоваться для лечения воспалительных заболеваний и снижения окислительного стресса. Таким образом, 5-гидрокситриптофан нормализует процессы засыпания и сна, улучшает настроение, регулирует аппетит, снижает выраженность проявлений ПМС, корректирует психоэмоциональные нарушения в пре- и постменопаузе.

Синдром поликистозных яичников: эффект домино

В начале своего выступления доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Анна Валерьевна

БОРИСОВА отметила, что синдромом поликистозных яичников (СПЯ) – одна из самых частых причин эндокринного бесплодия. В случае наступления беременности у пациенток с СПЯ отмечается более высокий риск развития аку-

шерских осложнений, включая гестационный сахарный диабет, преэклампсию и преждевременные роды. К тому же дети, рожденные матерями с СПЯ в анамнезе, имеют более высокий риск заболеваемости и смертности^{8,9}. В основе развития СПЯ лежит генетически обусловленный или вызванный повышенным уров-

⁷ Радзинский В.Е., Климова О.И., Орлова С.В. и др. Лекарственные растения в репродуктивной медицине. М.: StatusPraesens, 2023.

⁸ He Y., Lu Y., Zhu Q., et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 221 (2): 138.e1–138.e12.

⁹ Chang H., Xie L., Ge H., et al. Effects of hyperhomocysteinaemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2019; 38 (6): 990–998.

нем инсулина избыточный синтез андрогенов яичниками. Большинство исследователей сходятся во мнении, что именно степень гиперандрогении коррелирует с выраженностью метаболических нарушений и тяжестью клинической симптоматики при СПЯ¹⁰. При этом избыточная масса тела и ожирение, сопутствующие СПЯ более чем в 70% случаев, лишь усугубляют течение болезни. Ожирение сопровождается нарушением липидного обмена и приводит к увеличению атерогенных фракций липопротеинов. Развивается субклиническое воспаление, запускаются процессы перекисного окисления липидов и увеличивается количество оксидантов. Кроме того, при ожирении развивается инсулинорезистентность, приводящая к гипергликемии. Тем самым окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), свободные радикалы, глюкоза, продукты гликолиза воздействуют на эндотелий сосудов, приводя к снижению синтеза оксида азота эндотелиоцитами, а впоследствии к формированию эндотелиальной дисфункции и заболеваниям сердечно-сосудистой системы¹¹. Помимо обменных нарушений у пациенток с СПЯ отмечается высокая частота тревожно-депрессивных расстройств, обусловленная как гормональными изменениями, так и гирсутизмом, акне, ожирением, повышенной соленостью кожных покровов. Следует учитывать, что бесплодие, часто сопутствующее СПЯ, – мощный стрессовый фактор. С учетом высокой распространенности тревожно-депрессивных расстройств среди пациенток с СПЯ их ведение

целесообразно осуществлять совместно с психологом¹².

В последние годы медицинская общественность широко обсуждает роль гиповитаминоза витамина D и дефицита фолатов в патогенетических механизмах развития метаболических и гормональных нарушений при СПЯ. Доказано, что концентрация этих веществ снижена у пациенток с СПЯ по сравнению с общепопуляционными медианами. Гиповитаминоз витамина D ассоциируется с высоким индексом массы тела, повышенным содержанием андрогенов, триглицеридов, ЛПНП и формированием резистентности тканей к инсулину¹³. При гипергомоцистеинемии, обусловленной недостаточностью фолиевой кислоты и фолатов, нарушается чувствительность тканей к инсулину, а компенсаторно возникающая гиперинсулинемия действует синергично с лютеинизирующим гормоном (ЛГ), способствуя повышению активности андрогенов.

Показано, что применение фолиевой кислоты в дозе 500 мкг в сутки снижает уровень гомоцистеина, окислительный стресс, улучшает эндотелиальную функцию и чувствительность тканей к инсулину¹⁴.

По словам докладчика, критерии диагностики СПЯ хорошо известны и включают олигоановуляцию, гиперандрогению и поликистозную структуру яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Наличие хотя бы двух из перечисленных критериев после исключения иных состояний позволяет диагностировать СПЯ.

При оценке тяжести заболевания учитывают четыре клинических фенотипа СПЯ: классический,

ановуляторный, овуляторный, неандрогенный. Классический фенотип, характеризующийся наличием гиперандрогении, олигоановуляции и УЗИ-признаков поликистоза яичников, ассоциирован с множественными метаболическими и репродуктивными нарушениями. При этом фенотипе СПЯ в ходе УЗИ выявляется характерная картина в виде «ожерелья» фолликулов, большинство из них диаметром 5–9 мм, по соотношению строма/фолликулы стромы больше, чем фолликулов. В отличие от классического фенотипа у пациенток без признаков гиперандрогении, с нарушением менструального цикла и небольшим количеством фолликулов диаметром 2–4 мм, расположены хаотично, диагностируют неандрогенный фенотип СПЯ. От фенотипа заболевания зависят подходы к лечению. Не следует забывать, что множественные кисты – не обязательное для постановки диагноза СПЯ условие. В ряде случаев при этом заболевании кисты не обнаруживаются, и, наоборот, выявление кист не означает наличия СПЯ. В связи с этим возникают сложности при постановке диагноза.

В настоящее время рекомендуется проводить исследования концентрации общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией. Для верификации диагноза СПЯ уровень свободного тестостерона в сыворотке крови определяют расчетным методом, используя индекс свободных андрогенов и количество биодоступного тестостерона. Во избежание получения лож-

¹⁰ Singh S., Pal N., Shubham S., et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *J. Clin. Med.* 2023; 12 (4): 1454.

¹¹ Guan C., Zahid S., Minhas A.S., et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease. *Fertil. Steril.* 2022; 117 (5): 924–935.

¹² Rodriguez-Paris D., Remlinger-Molenda A., Kurzawa R., et al. Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Psychiatr. Pol.* 2019; 53 (4): 955–966.

¹³ Morgante G., Darino I., Spanò A., et al. PCOS physiopathology and vitamin D deficiency: biological insights and perspectives for treatment. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (15): 4509.

¹⁴ Setola E., Monti L.D., Galluccio E., et al. Insulin resistance and endothelial function are improved after folate and vitamin B12 therapy in patients with metabolic syndrome: relationship between homocysteine levels and hyperinsulinemia. *Eur. J. Endocrinol.* 2004; 151 (4): 483–489.



XVII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

ного результата противопоказано определять уровень андрогенов у женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) или другие гормоносодержащие препараты, влияющие на уровень тестостерона. Для точной диагностики прием гормональных препаратов необходимо отменить на три месяца.

По словам А.В. Борисовой, диагностика СПЯ у девочек-подростков имеет особенности. Мультифолликулярные яичники в норме обнаруживают у трети подростков. Наличие у них акне и алопеции не является надежным критерием гиперандрогении. Следует учитывать и тот факт, что ановуляторная дисфункция – частое явление пубертатного периода, обусловленное физиологическим созреванием гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Однако наличие всех диагностических критериев СПЯ (гиперандрогения, нарушение менструального цикла и мультифолликулярные яичники), а также тяжелой степени гирсутизма – повод для врачебной настороженности. При этом отсутствие тенденции к формированию устойчивого менструального цикла в течение трех лет после менархе также расценивается как негативный фактор^{15, 16}. Особого внимания заслуживают девочки-подростки, у которых признаки СПЯ сочетаются с метаболическим синдромом. Юным пациентам должна быть предложена своевременная коррекция метаболических нарушений,

которая достигается изменением образа жизни и сбалансированным питанием. Полноценный ночной сон, физические и аэробные нагрузки приводят к нормализации гормонального статуса и восстановлению менструальной функции.

Сегодня интерес исследователей вызывает взаимосвязь дисбактериоза кишечника с нейроэндокринными изменениями у женщин с СПЯ. Установлено, что на фоне дисбактериоза происходит разрушение слизистой кишечника и проникновение его содержимого, в том числе микробов и токсинов, в собственную пластину слизистой оболочки, содержащую иммунные клетки. Вследствие этого запускается иммунная реакция с увеличением провоспалительных цитокинов и развитием воспаления. Повреждение митохондриальной функции с миграцией макрофагов в печень, жировую ткань вызывает инсулинорезистентность в разных органах и тканях, что отражается на функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы¹⁷.

Терапия СПЯ у женщин репродуктивного возраста требует комплексного подхода. Прежде всего для коррекции ожирения при СПЯ рекомендуют низкокалорийную диету, занятия физическими упражнениями, а при их неэффективности назначают лираглутид или орлистат. При биохимически подтвержденной гиперандрогении назначают КОК с антиандрогенным эффектом, например, содержащие дроспиренон – самый

метаболически адекватный прогестин с антиандрогенной активностью. В свою очередь при гиперинсулинемии применяют сахароснижающие препараты, в частности метформин.

В комплексной терапии СПЯ используют мио-инозитол. Инозитол участвует в работе гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, контролирует выброс гонадолиберина, ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), отвечает за инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, повышает чувствительность клеток яичников к воздействию половых гормонов и отвечает за чувствительность клеток к действию ЛГ, ФСГ и инсулина¹⁸.

Обсуждается вопрос о назначении мио-инозитола и D-хиро-инозитола. В исследованиях последних лет сообщается, что в группе здоровых женщин нормальное соотношение мио-инозитола и D-хиро-инозитола в фолликулярной жидкости составляет 100:1, а у пациенток с СПЯ лишь 0,2:1. Таким образом, при СПЯ имеется тотальный дефицит мио-инозитола и избыток D-хиро-инозитола¹⁹.

Показано, что в отличие от мио-инозитола D-хиро-инозитол в высокой дозе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий негативно влияет на качество ооцитов и ответ яичников на введение гормональных препаратов²⁰.

Кроме того, оба стереоизомера инозитола выполняют особую функцию на уровне яичников. Мио-

¹⁵ Клинические рекомендации Минздрава РФ. Синдром поликистозных яичников. М., 2021.

¹⁶ Peña A.S., Witchel S.F., Hoeger K.M., et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline. BMC Med. 2020; 18 (1): 72.

¹⁷ He F.F., Li Y.M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. J. Ovarian Res. 2020; 13 (1): 73.

¹⁸ Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдукова А.А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола. Доктор.Ру. 2019; 1 (166): 55–60.

¹⁹ Пустотина О.А. Инозитол и липоевая кислота в лечении инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Акушерство и гинекология. 2020; 12: 209–216.

²⁰ Unfer V., Carlomagno G., Rizzo P., et al. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011; 15 (4): 452–457.

инозитол является вторичным мессенджером ФСГ и отвечает за фолликулогенез, а D-хиро-инозитол стимулирует инсулинозависимый синтез андрогенов тека-клетками яичников, при этом блокирует ароматазу, конвертирующую андрогены в эстрогены. Концентрация мио-инозитола в фолликулярной жидкости значительно выше, чем в сыворотке крови, и считается потенциальным маркером качества ооцитов. При гиперинсулинемии конвертация мио-инозитола в D-хиро-инозитол значительно возрастает. В итоге при гиперинсулинемии весь мио-инозитол переходит в D-хиро-инозитол. Соответственно недостаток мио-инозитола приводит к нарушению фолликулогенеза, а избыток D-хиро-инозитола – к активации синтеза андрогенов.

Как показал систематический обзор 12 рандомизированных контролируемых исследований

с участием 985 пациенток с СПЯ, принимавших мио-инозитол в дозе 2–4 г в сутки на протяжении 8–24 недель, применение мио-инозитола способствует значительному восстановлению метаболического и эндокринного профиля, функции яичников и улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий²¹.

Эффективность инозитола не уступает таковой метформина. Комбинированная терапия метформином и мио-инозитолом характеризуется синергией двух компонентов, что повышает эффективность терапии СПЯ и метаболического синдрома. При этом в отличие от метформина мио-инозитол лишен побочных эффектов²².

NOW Инозитол содержит мио-инозитол 500 мг, который участвует во внутриклеточной передаче сигналов и обеспечении функционирования рецепторов инсулина и половых гормонов. Он

работает за счет повышения чувствительности тканей к инсулину, что улучшает функцию яичников и снижает гиперандрогению. К тому же мио-инозитол способствует коррекции метаболических нарушений и восстановлению менструального цикла.

К преимуществам NOW Инозитола относят удобную форму выпуска, возможность применения в комбинации с другими витаминно-минеральными комплексами, а доза 500 мг позволяет реализовать индивидуальный подход в конкретной клинической ситуации.

Таким образом, эффект домино при СПЯ представляет собой цепную реакцию нарушений функции органов и систем в организме женщины. Ведение пациентки с СПЯ требует мультидисциплинарного подхода и комплексного лечения с участием гинеколога, эндокринолога, диетолога, кардиолога, психотерапевта или психолога.

К беременности надо готовиться. Как?

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС Кубанского государственного университета, д.м.н. Людмила Юрьевна КАРАХАЛИС рассказала об особенностях подготовки к беременности. Она отметила, что прегравидарная подготовка включает диагностические и лечебно-профилактические мероприятия для подготовки пары к полноценному зачатию, вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка.

В современных рекомендациях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сказано, что прегравидарная подготовка приносит пользу для здоровья мужчин и женщин незави-

симо от их планов стать родителями. Ее целью является улучшение здоровья матери и ребенка как в ближайшей, так и в отдаленной перспективе. В соответствии с консенсусом экспертов Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС) по вопросам прегравидарной подготовки (2023), прегравидарное консультирование необходимо проводить всем женщинам репродуктивного возраста на любом плановом и внеплановом визите к акушеру-гинекологу, если пациентка не использует надежную контрацепцию или не против беременности²³.

По словам докладчика, в 2020 г. естественная убыль населения РФ составила почти 700 тыс. человек.

По средним подсчетам Росстата, к 2030 г. страна может потерять еще около 2,8 млн человек. При этом население России на 1 января 2023 г. составляло 146 447 424 человека. Более того, показатели рождаемости в нашей стране продолжают падать. Анализ демографических данных за 2014–2020 гг. показал, что в каждый последующий год детей рождается на 500 тыс. меньше, чем в предыдущий²⁴.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости внедрения мер по увеличению уровня рождаемости и сохранению здоровья будущих поколений. Создание нового протокола прегравидарной подготовки МАРС вносит существенный вклад в формирование рационального подхода к предотвращению детской и материнской заболеваемости

²¹ Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., et al. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 1849162.

²² Fruzzetti F., Perini D., Russo M., et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33 (1): 39–42.

²³ Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). М.: StatusPraesens, 2023.

²⁴ Федеральная служба государственной статистики. Демографический прогноз до 2035 г.



XVII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

и смертности. В комплекс профилактических мероприятий, предусмотренных в рамках прегравидарной подготовки, входят исключение вредных привычек, модификация образа жизни, нормализация массы тела, устранение дефицита витаминов и микронутриентов, коррекция уровня половых гормонов, лечение имеющихся заболеваний.

Тактика проведения прегравидарной подготовки зависит от конкретной клинической ситуации. Акушер-гинекологу необходимо учитывать индивидуальные особенности пациентки, планирующей беременность, своевременно выявлять и назначать лечение сопутствующих заболеваний органов репродуктивной системы, прежде всего СПЯ, генитального эндометриоза, миомы матки, воспалительных заболеваний малого таза. Доказано, что коррекция дефицита микронутриентов при прегравидарной подготовке достоверно влияет на здоровье будущей матери и ребенка. Микронутриенты активируют 29 генов и белков, ответственных за действие прогестерона²⁵.

Дефицит микронутриентов матери влияет на жизнь ребенка, поскольку не только приводит к гормональной дисфункции, но и нарушает эпигенетические процессы. Недостаток витаминов и минералов у матери влияет на развивающийся плод, вызывая дисфункцию и нарушения развития органов и систем: почек, сердечно-сосудистой системы, поджелудочной железы, респираторной системы. Впоследствии эти изменения могут привести к развитию гипертензивного синдрома, инсулинорезистентности, дисфункции бета-клеток и усилить кардиометаболический риск у ребенка. Дефицит нутриентов – одна из основных причин возникновения врожденных пороков развития у детей.

Сегодня трудно переоценить значение фолатов для нормального

течения беременности и развития плода. Фолаты участвуют в важнейших процессах в организме плода, в том числе формировании нервной системы, препятствуют развитию врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, стимулируют кроветворение. Согласно протоколу прегравидарной подготовки МАРС, фолиевую кислоту следует принимать женщинам минимально три месяца до зачатия и в течение первого триместра беременности.

Прием фолиевой кислоты на протяжении года, предшествовавшего наступлению беременности, снижает риск рождения детей с высокой массой тела, а также способствует уменьшению частоты преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела на 60–70%²⁶.

Важный этап прегравидарной подготовки – выявление и коррекция железодефицита у женщин, планирующих беременность. Препараты железа целесообразно назначать за три месяца до зачатия. Как известно, дефицит железа повышает риск преждевременных родов, материнской и детской смертности, инфекционных заболеваний, влияет на рост и развитие плода, психосоциальное развитие и интеллект будущего ребенка.

Анализ данных свидетельствует о том, что насыщенность трансферина железом у россиянок составляет всего 19%. Таким образом, важно своевременно назначать препараты железа женщинам, планирующим беременность.

Кроме того, до зачатия обоим партнерам назначают препараты йода: женщине – 150 мкг, мужчине – 100 мкг в сутки. Эксперты Международной федерации гинекологии и акушерства (FIGO) уже в 2015 г. рекомендовали назначение препаратов йода в рамках прегравидарной подготовки. Препараты йода могут назначаться как в монорежиме, так и в составе

витамино-минеральных комплексов для устранения дефицита йода, профилактики дефектов зародка нервной трубки у плода. Йод является незаменимым компонентом гормонов щитовидной железы, участвует в миелинизации нервных волокон и формировании мозга плода. Доказана роль йода в интеллектуальном развитии ребенка.

Важно устранить дефицит витамина D у женщин в прегравидарном периоде. Дефицит витамина D во время беременности ассоциируется с возникновением ряда проблем, таких как преждевременные роды, преэклампсия и низкая масса тела новорожденного. На фоне недостатка витамина D у плода формируются рахит, остеомаляция, врожденные нарушения иммунитета, нейрокогнитивные расстройства, гипотрофия при рождении и др. Прием витамина D во время беременности в профилактической дозе 800–2000 МЕ в сутки способствует поддержанию здоровья матери и плода, иммунологической адаптации, сохранению беременности. Не случайно применение колекальциферола для профилактики дефицита витамина D₃ с целью снижения риска акушерских и перинатальных осложнений предусмотрено протоколами отечественных клинических рекомендаций по ведению нормальной беременности²⁷.

В современных протоколах по проведению прегравидарной подготовки имеется только одно указание на применение ПНЖК у беременных: беременным курящим пациентам можно рекомендовать прием омега-3 ПНЖК. В то же время Роспотребнадзор обращает внимание на необходимость адекватного потребления ПНЖК – до 20 г в сутки. При этом, по мнению экспертов ВОЗ, достаточное количество докозагексаеновой кислоты (ДГК) (200–300 мг в сутки) обеспечивается включени-

²⁵ Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Галустьян А.Н. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейрорепродукцию и развитие мозга плода. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019; 18 (6): 65–75.

²⁶ Solé-Navais P, Cavallé-Busquets P, Fernandez-Ballart J.D, Murphy M.M. Early pregnancy B vitamin status, one carbon metabolism, pregnancy outcome and child development. Biochimie. 2016; 126: 91–96.

²⁷ Нормальная беременность. Клинические рекомендации. М., 2020.

ем в рацион рыбы (дважды в неделю), в том числе жирной – не чаще одного раза в неделю. Однако следует помнить, что в мясе океанической рыбы содержится большое количество ртути, поэтому рыба должна быть небольших размеров^{23, 27}.

Влияние добавок омега-3 ПНЖК при беременности, кормлении грудью и в младенчестве оценивали в крупном обзоре метаанализов рандомизированных исследований с участием 273 523 пациенток. С высокой степенью доказательности показано, что достаточное количество ПНЖК у беременных снижает риск преждевременных родов, невынашивания беременности, преэклампсии, пре- и постнатальной депрессии, а также благоприятно влияет на гликемический профиль, воспалительные маркеры. Кроме того, нормальный баланс омега-3 ПНЖК в организме женщины ассоциируется со снижением частоты ретинопатии, недоношенности и холестаза у плода и новорожденного, риском низкой массы тела при рождении, благоприятным влиянием на антропометрические данные новорожденного и длительность респираторной поддержки, формирование головного мозга²⁸.

В исследованиях последних лет доказана роль ПНЖК при бесплодии. Установлено, что омега-3 ПНЖК модулируют метаболизм энергии и адипогенез, снижают массу тела, повышают вероятность зачатия, уменьшая риск ановуляции у женщин с СПЯ и бесплодием^{29, 30}.

Использование жирных кислот в программах вспомогательных ре-

продуктивных технологий повышает концентрацию, количество и подвижность сперматозоидов, положительно влияет на качество ооцитов и эмбриогенез. Таким образом, применение на этапе прегравидарной подготовки омега-3 ПНЖК способствует увеличению частоты наступления беременности³¹.

Л.Ю. Карахалис подчеркнула, что жирные кислоты, содержащиеся в фолликулах, могут влиять на созревание ооцитов и их способность к оплодотворению. Опубликованы данные о возможном потенциале ПНЖК в отношении эффективности репродуктивных результатов. Как известно, качество ооцитов – ключевой фактор женской фертильности, влияющий на оплодотворение, развитие эмбриона и течение беременности. Поскольку метаболический статус матери и диета влияют на ооциты и их количество, использование ПНЖК на этапе прегравидарной подготовки можно считать оправданным³².

Важно, что ПНЖК действуют как эндогенные активаторы рецепторов пролиферации пероксисом. Эти ядерные рецепторы вовлечены в регуляцию различных клеточных процессов, в том числе энергетический гомеостаз, воспаление, тканевое ремоделирование.

Результаты исследований показали, что применение ДГК в дозе не менее 300 мг в сутки на прегравидарном этапе снижает риск осложнений беременности, положительно влияет на формирование головного мозга, иммунной системы и органов зрения плода.

ДГК составляет 20% от общего содержания жирных кислот в составе фосфолипидов головного мозга. В фосфолипидах мембран сетчатки около 60% ПНЖК представлены ДГК, которая влияет на фоторецепторную функцию сетчатки³³.

NOW ДГК-500 – концентрат натурального рыбьего жира, произведенного под тщательным контролем качества. В состав одной капсулы NOW ДГК-500 входят концентрированный рыбий жир, ДГК 500 мг, эйкозопентаеновая кислота (ЭПК) 250 мг. Использование NOW ДГК-500 по одной капсуле в день во время еды способно полностью компенсировать дефицит ПНЖК как во время прегравидарной подготовки, так и на гравидарном этапе. Омега-3 ПНЖК регулируют уровень простагландинов, тем самым способствуя уменьшению воспалительного процесса, повышают вероятность зачатия, нормализуют свертываемость крови, улучшают кровообращение, благоприятно влияют на функцию головного мозга, в том числе на умственное развитие будущего ребенка, а также снижают риск акушерских осложнений.

Подводя итог, Л.Ю. Карахалис констатировала, что при адекватном выборе режима дозирования дотации ДГК и ЭПК положительно влияют на соматическое и репродуктивное здоровье женщин, способствуют профилактике осложнений беременности и определяют программу развития ребенка в последующие годы жизни. Кроме того, препараты ДГК и ЭПК эффективны при различных хронических патологиях³⁴. ❧

²⁸ Firouzabadi F.D., Shab-Bidar S., Jayedi A. The effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation in pregnancy, lactation, and infancy: an umbrella review of meta-analyses of randomized trials. *Pharmacol. Res.* 2022; 177: 106100.

²⁹ Łakoma K., Kukharuk O., Śliż D. The influence of metabolic factors and diet on fertility. *Nutrients.* 2023; 15 (5): 1180.

³⁰ Salek M., Clark C.C.T., Taghizadeh M., Jafarnejad S. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI J.* 2019; 18: 558–575.

³¹ Abodi M., De Cosmi V., Parazzini F., Agostoni C. Omega-3 fatty acids dietary intake for oocyte quality in women undergoing assisted reproductive techniques: a systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2022; 275: 97–105.

³² Zarezadeh R., Mehdizadeh A., Leroy J.L.M.R., et al. Action mechanisms of n-3 polyunsaturated fatty acids on the oocyte maturation and developmental competence: potential advantages and disadvantages. *J. Cell Physiol.* 2019; 234 (2): 1016–1029.

³³ Жилина О.В. Влияние омега-3 ПНЖК на функционирование нервной системы и органов зрения. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета.* 2020; 1 (44): 231–232.

³⁴ Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Малявская С.И. Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в поддержке беременности и развития плода: вопросы дозирования. *Гинекология.* 2020; 22 (5): 61–69.

NOW Масло огуречника

Найди свое
эмоциональное равновесие:

- ✦ во время ПМС*
- ✦ при дисменорее и мастодинии
- ✦ при приливах
- ✦ при акне



СРР: RU.77.99.11.003.R.001526.05.22



Рекомендации по применению:



Возможен повторный прием в течение года

Состав: масло огуречника (*Borago officinalis*) 1 г (из них гамма-линоленовая кислота (ГЛК) 240 мг). Капсула – желатин, глицерин, вода.

Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью.
Перед применением рекомендуется проконсультироваться с врачом.

Упаковка: 60 капсул.

* ПМС – предменструальный синдром.

1. Spirt S. D., Stahl W., Tronnier Hagen. Intervention with flaxseed and borage oil supplements modulates skin condition in women. *British Journal of Nutrition*. 2009; 101: 440–445.
2. De Fatima Cahino da Costa Hime Lucia MD, Lopes Ceci Mendes Carvalho et al. Is there a beneficial effect of gamma-linolenic acid supplementation on body fat in postmenopausal hypertensive women? A prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Menopause*. 2021 Jun; 28 (6): 699–705. | Doi: 10.1097/GME.0000000000001740. 3. Gama Carlos Romualdo Barboza et al. Premenstrual syndrome: clinical assessment of treatment outcomes following *Borago officinalis* extract therapy. *Revista Brasileira de Medicina de Familia e Comunidade*. 2014; 71: 211–217. 4. Gama Carlos Romualdo Barboza et al. Premenstrual syndrome: clinical assessment of treatment outcomes following *Borago officinalis* extract therapy. *Revista Brasileira de Medicina*. 2014; 71: 6–7.



БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

Реклама

Контраверсии антибиотикопрофилактики и антибиотикотерапии

Воспалительные заболевания органов репродуктивной системы являются значимой медико-социальной проблемой, поскольку нередко становятся причиной нарушения генеративной функции и бесплодия. Рациональным подходам к антибиотикопрофилактике и антибиотикотерапии вагинальных инфекций был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XVII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».

Выбор антимикробной терапии во время беременности: соотношение эффективности и безопасности

Считается, что противомикробные средства, применяемые при беременности, оказывают тератогенное или эмбриотоксическое действие. Однако, как отметила заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Евгения Валерьевна ШИХ, факторы, определяющие потенциал тератогенного воздействия, связаны не только со свойствами самого лекарственного препарата (способность проходить через гематоплацентарный барьер, соотношение «доза – эффект», время экспозиции), но также с состоянием матери (гипоальбуминемия, увеличение почечного кровотока) и чувствительностью эмбриона (генотип, стадия развития). Наиболее объективным критерием, определяющим возможность применения лекарственных средств при беременности, является классификация, утвержденная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA).

Согласно этой классификации, выделяют пять категорий риска тератогенности лекарственных препаратов – А, В, С, D и Х. Важно также, в какой период беременности назначается препарат. Предполагается, что эмбриотоксическое действие развивается, если прием лекарственного средства совпал с имплантацией оплодотворенной яйцеклетки – в период 0–2 недели беременности, а тератогенное действие – в период 2–9 недель беременности и более. В настоящее время доступно большое количество противомикробных препаратов, применяемых для профилактики и лечения вульвовагинальных инфекций (ВВИ). Самыми безопасными считаются антисептики, которые разрешены к применению на всех сроках беременности. Антибиотики (клиндамицин) и противопаразитарные препараты с антибактериальной активностью (метронидазол, тинидазол, орнидазол, секнидазол) рекомендуются использовать во втором и третьем триместрах. Согласно клиническим рекомендациям по лечению ВВИ, предпочтение отдается комбиниру-

ванным препаратам, поскольку эффективность монотерапии ВВИ не превышает 50–65%. Это связано с особенностью инфекции, в развитии которой принимают участие несколько возбудителей с разным патогенным потенциалом и разным спектром антибиотикочувствительности. Например, при лечении кандидозного вагинита противогрибковым препаратом после элиминации грибов селективные преимущества получают другие (не выявленные при первичном обследовании) микробы-ассоцианты данного инфекционного процесса, но природно устойчивые к антимикотикам (в частности, облигатные анаэробы). В таком случае после дополнительного обследования назначают препарат с антианаэробной активностью (метронидазол). Но тогда параллельно с исчезновением строгих анаэробов и гарднерелл активно размножаются бактерии кишечной группы или энтерококки, устойчивые к имидазолам. С ними этиологически связана новая вспышка вагинита «пинг-понг». Комбинированный препарат должен включать противомикробный (антибиотик, антисептик) и противогрибковый компоненты (азолы). Главный принцип комбинации – обес-

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Способность спирамицина создавать высокие тканевые концентрации, высокие и длительно сохраняющиеся внутри- и внеклеточные концентрации в очаге инфекции, накапливаться внутри клеток обеспечивает бактерицидный эффект. Препарат характеризуется ярко выраженными постантибиотическими свойствами, то есть сохраняет ингибирующее влияние на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления. Спиромитцин обладает иммуномодулирующим эффектом, в основе которого лежит способность тормозить образование интерлейкина 2 и стимулировать фагоцитоз

печатить максимально широкий спектр действия. Этому принципу полностью отвечает комбинация метронидазола и миконазола, входящая в состав препарата Лименда. Метронидазол оказывает бактерицидное действие на бактерии и трихомонады, миконазол характеризуется фунгицидным эффектом в отношении грибов рода *Candida*. Вместе они демонстрируют синергический эффект. Комбинированный препарат Лименда (метронидазол + миконазол) эффективен для лечения и профилактики таких вагинальных инфекций, как бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК), трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями. Лименда считается препаратом выбора у пациенток со смешанным вагинитом, вагинальным кандидозом, первичной (нерецидивирующей) патологией на фоне приверженности интравагинальному способу лечения, противопоказаниями или непереносимостью системных 5-нитроимидазолов, у беременных второго и третьего триместров. Далее профессор Е.В. Ших акцентировала внимание участников симпозиума на преимуществах препарата Дорамитцин ВМ (спиромитцин) в форме таблеток, который благодаря своему уникальному профилю безопасности является

единственным антибиотиком, разрешенным к применению у беременных на всех сроках гестации. Дорамитцин ВМ (спиромитцин) активен против быстро размножающихся пиогенных кокков (стафилококков, стрептококков, гонококков, анаэробных кокков), грамотрицательных бактерий, резистентных к бензилпенициллину и эритромицину (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp.). Дорамитцин ВМ (спиромитцин) эффективен против внутриклеточных возбудителей, при которых длительно использовались эритромицин или тетрациклин (*Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Legionella* spp.), а также против микроорганизмов, с которыми не справляются другие антибиотики (*Toxoplasma gondii*). Спиромитцин хорошо действует на стрептококки, он более активен, чем эритромицин, кларитромицин и азитромицин, против пневмококков, устойчивых к пенициллину и эритромицину. Способность спирамицина создавать высокие тканевые концентрации, высокие и длительно сохраняющиеся внутри- и внеклеточные концентрации в очаге инфекции, накапливаться внутри клеток обеспечивает бактерицидный эффект. Препарат характеризуется ярко выраженными пост-

антибиотическими свойствами, то есть сохраняет ингибирующее влияние на размножение бактерий даже после исчезновения из крови или очага воспаления. Спиромитцин обладает иммуномодулирующим эффектом, в основе которого лежит способность тормозить образование интерлейкина 2 и стимулировать фагоцитоз¹.

Важно, что Дорамитцин ВМ можно безопасно комбинировать с постоянно принимаемыми препаратами. В отличие от эритромицина и кларитромицина, взаимодействующих с цитохромом P450, спирамицин не образует с ним комплексов и может применяться в сочетании с теофиллином, антипирином, циклоспорином и др. Среди макролидов спирамицин менее всего нагружает этот путь метаболизма, необходимый для постоянно принимаемых лекарственных средств.

Дорамитцин ВМ отличается хорошей переносимостью и минимальным количеством нежелательных явлений. Речь идет о незначительных диспепсических расстройствах и достаточно редких кожно-аллергических реакциях. Спиромитцин лишен тератогенных и эмбриотоксических эффектов. Показана безопасность для плода длительного применения беременными спирамицина в терапевтических дозах. Спиромитцин в отличие от других макролидов разрешен к применению на протяжении всего срока беременности. Выбор препарата Дорамитцин ВМ позволяет избежать возможной резистентности к азитромицину вследствие его широкого применения в клинической практике. Побочные эффекты при использовании спирамицина регистрируются реже, чем на фоне применения азитромицина. Особое значение имеет 50-летний опыт безопасного клинического применения спирамицина на любых сроках беременности.

¹ Стецюк О.У., Андреева И.В., Козлов Р.С. Потенциал применения спирамицина в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (3): 218–238.

Преимуществом спирамицина перед рокситромицином, кларитромицином, азитромицином является достоверно установленная безопасность при назначении беременным. Метаанализ 33 исследований показал трехкратное снижение риска гестационных осложнений с передачей *T. gondii* плоду при монотерапии спирамицином². При остром токсоплазмозе спирамицин

является альтернативным средством при плохой переносимости пириметамина или сульфадоксина. В настоящее время препарат Дорамитцин ВМ – единственный макролид, который рекомендован для лечения токсоплазмоза. Завершая выступление, профессор Е.В. Ших напомнила основные принципы назначения фармакотерапии во время беременности. Необходи-

димо тщательно оценивать соотношение риска и пользы, по возможности избегать применения лекарственного средства в первом триместре беременности, использовать минимальную эффективную дозу, отдавать предпочтение местным лекарственным формам, контролировать прием всех препаратов и состояние матери и плода во время фармакотерапии.

Алгоритмы антибиотикотерапии как основа ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза с позиции российских и международных гайдлайнов

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) оказывают существенное влияние на здоровье женщин репродуктивного возраста. По данным Всероссийской организации здравоохранения, представленным доцентом кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н. Викторией Николаевной КАСЯН, в мире ежегодно регистрируется 448 млн новых случаев ВЗОМТ, что составляет около 60% общего числа гинекологических заболеваний. Пик заболеваемости приходится на возраст 17–28 лет, что связано с сексуальной активностью и низкой частотой использования барьерных методов контрацепции. Последствиями ВЗОМТ могут стать бесплодие (60%), хроническая тазовая боль (42%), невынашивание беременности (60%), преждевременные роды (40%), пороки развития плода (75%), послеоперационные осложнения (5–45%), новообразования (5–30%), внутриматочная патология и спаечный процесс (55%).

Клинические проявления ВЗОМТ неспецифичны. В ряде случаев отмечаются боль внизу живота, диспареуния, дисменорея, слизисто-гнойные выделения из цервикального канала или влагалища в сочетании с острым цервицитом, БВ или эндометритом, аномальные маточные кровотечения по типу межменструальных кровянистых выделений, обильных менструаций, посткоитальных кровотечений, чаще ассоциируемых с цервицитом и эндометритом. Иногда наблюдаются лихорадка или озноб, дизурия, рвота. Однако в большинстве случаев (60%) имеет место субклиническое течение ВЗОМТ.

Острые ВЗОМТ диагностируются у молодых, сексуально активных женщин с болью внизу живота, болезненностью матки и придатков и тракции шейки при гинекологическом осмотре. Считается, что чувствительность такого подхода – 65–90%³. Дополнительными критериями являются повышенная температура тела, слизисто-гнойные выделения из влагалища и цервикального канала, лейкоцитоз в мазке, повышенные уровни скорости оседания эритроци-

тов или С-реактивного белка⁴. Подтвердить диагноз можно с помощью ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии (тубоовариальные образования, гидросальпинкс, сактосальпинкс), лапароскопии (гиперемированные маточные трубы, тонкие спайки, гнойный экссудат), гистологического исследования биопсии эндометрия (острый эндометрит).

Наиболее частыми возбудителями ВЗОМТ выступают *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%), *Chlamydia trachomatis* (25–47%), анаэробно-аэробные ассоциации (25–60%). В трети случаев из цервикального канала не удается выделить какие-либо микроорганизмы.

Чтобы не допустить отсрочки лечения, назначают эмпирическую антибактериальную терапию в течение 10–14 дней. Согласно клиническим рекомендациям «Воспалительные болезни женских тазовых органов» Минздрава России, следует обеспечить элиминацию всего спектра возможных возбудителей. В процессе лечения необходим тщательный контроль эффективности и своевременное принятие решения о смене антибактериального препарата в отсутствие эффекта в течение 48–72 часов или при развитии нежелательных лекарственных реакций.

² Montoya J.G., Laessig K., Fazeli M.S., et al. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. *Eur. J. Med. Res.* 2021; 26 (1): 143.

³ Sellors J., Mahony J., Goldsmith C., et al. The accuracy of clinical findings and laparoscopy in pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164 (1 Pt 1): 113–120.

⁴ Peipert J.F., Boardman L.A., Sung C.J. Performance of clinical and laparoscopic criteria for the diagnosis of upper genital tract infection. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1997; 5 (4): 291–296.

Антибактериальные и противопротозойные препараты



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company



Лименда

Метронидазол 750 мг + 7 суппозиториях вагинальных
Миконазол 200 мг

Лечение бактериального вагиноза и инфекций влагалища, в том числе на II - III триместре беременности¹

- ✓ Комплексная терапия смешанных инфекций самой различной этиологии²
- ✓ До 100% эффективность при совмещенном приеме с пероральным секнидазолом³



Орцепол ВМ

Орнидазол 500 мг + 10 таблеток
Ципрофлоксацин 500 мг

Единственная в России комбинация орнидазола и ципрофлоксацина, получившая Евразийский патент за оригинальность формулы и стабильность структуры, с эффективным и аддитивным действием двух компонентов

- ✓ Меньший риск развития резистентности⁴
- ✓ Комплексная терапия ВЗОМТ смешанной этиологии^{4,5,6}
- ✓ Препарат выбора для эмпирической терапии⁷



Дорамитцин ВМ

Спирамицин 3 млн МЕ 10 таблеток

Эрадикация хламидий, токсоплазм и других патогенов наряду с¹:

- ✓ иммуномодулирующим
 - ✓ постантибиотическим эффектами
- Разрешен на всех сроках беременности¹



Секнидокс

Секнидазол 1,0 г 2 таблетки

Самый короткий курс противомикробного и противопротозойного лечения - 1 день^{8,9,10}

- ✓ Улучшенный профиль безопасности^{8,9,10}
- ✓ Подтвержденная высокая эффективность при однократном приеме^{8,9,10}

1. Новые возможности в лечении смешанных бактериальных инфекций у женщин. В. Н. Курьяков. Педиатрический вестник, том 25, № 11, 2022. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Лименда (составленный реферат лекарственных средств www.gfr.ru/medinfo/ru/). 3. Лечение бактериального вагиноза пероральными или вагинальными орнидазолами, секнидазолом и метронидазолом. Ф. Саренгоу, К. Янь, et al. Gynaecol Obstet. 1998 Jul; 62(1):59-61. DOI: 10.1016/S0020-7292(198)00029-0. 4. B.G. Korol, G.D. Gordova. Role of combined antibacterial agents in treatment of inflammatory diseases of the female genital system of mixed aetiology. ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН № 9(11)/2014 ISSN 19925921. 5. A.H. Ноймар и др. Эффективность препарата ОРЦЕПОЛ ВМ в качестве пре- и послепероральной профилактики инфекционно-воспалительных осложнений при проведении ТУР, ДТЖ, ОФДВ-Амбулаторный хирургический университет МЭФУ. Экспериментальная и клиническая урология №1 2022. 6. В.Ф. Баженов, Д.И. Молочков, И.В. Вукас, А.А. Мерзляков, В.А. Галузьян, А.Ю. Зисмановский, А.И. Позинж. Эффективность монотерапии, содержащего комбинацию ципрофлоксацина — орнидазола в лечении инфекционно-воспалительных В.Ф. и дисбактериальных заболеваний влагалища. Медицинский совет, 2021(1):207–215. https://www.med-sovet.org/ru/article/view/5420/5811. 7. E.B. Ших. Современный взгляд на лечение воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин: фокус на Орцепол ВМ. Эффективная фармакотерапия, том 17, № 32, 2021. 8. Jahn R, Schwebke MD, Franklin G, Morgan J, MD, PACOG, William Koltun, MD, Paul Hynes, MD. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. 9. Skilton L, Hillier SG, Paul Wylie, MD, Arthur S. Woldbaum, MD, Jane R. Schwebke, MD, Foxlitt G, Morgan, MD, NAM A, Adams, JG, PMP, and Carol J. Braun, MD. Secnidazole Treatment of Bacterial Vaginosis: A Randomized Controlled Trial. 10. Ю.И. Курьяков. Новый пероральный подход к лечению бактериального вагиноза. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология, № 1, 2020.

В Евразийских клинических рекомендациях по рациональному применению антимикробных средств в амбулаторной практике (2016) один из вариантов антибактериальной терапии при ВЗОМТ представлен комбинацией ципрофлоксацина и метронидазола. Комбинированный противомикробный препарат Орцепол ВМ можно с полным правом считать препаратом выбора при эмпирической терапии воспалительных заболеваний женских половых органов на амбулаторном этапе. Входящие в состав препарата Орцепол ВМ ципрофлоксацин 500 мг и орнидазол 500 мг обеспечивают антимикробный и противопрозоидный эффекты против широкого спектра возбудителей.

Ципрофлоксацин обладает широким антимикробным спектром, охватывающим большинство грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий и внутриклеточных возбудителей. Орнидазол активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Lambliа* spp., а также облигатных анаэробов *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Prevotella*, некоторых грамположительных микроорганизмов (*Clostridium* spp.).

Орцепол ВМ – единственная в России комбинация орнидазола и ципрофлоксацина с максимально эффективным и аддитивным действием двух компонентов, получившая евразийский патент. Преимуществами препарата Орцепол ВМ считаются:

- истинно бактерицидный (недозависимый) эффект компонентов;
- оба компонента включены в российские и европейские рекомендации по урологии и гинекологии;
- комбинированная терапия одним препаратом;
- препарат выбора при эмпирической терапии.

Комбинированный противомикробный препарат Орцепол ВМ можно с полным правом считать препаратом выбора при эмпирической терапии воспалительных заболеваний женских половых органов на амбулаторном этапе. Входящие в состав препарата Орцепол ВМ ципрофлоксацин 500 мг и орнидазол 500 мг обеспечивают антимикробный и противопрозоидный эффекты против широкого спектра возбудителей


В проекте клинических рекомендаций «Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы» Российского общества акушеров-гинекологов перечислены варианты вагинального микроценоза, представленные нормоценозом, промежуточным вариантом, БВ, ВВК, БВ + ВВК (смешанный вагинит), бессимптомным носительством дрожжевых грибов, аэробным вагинитом, цитолитическим вагинозом, вагинальной эпителиальной атрофией.

Рецидивирующий БВ является фактором риска ВЗОМТ, поэтому пациенткам с БВ важно назначать адекватную терапию. Согласно клиническим рекомендациям, лечение БВ должно осуществляться препаратами группы нитроимидазола, клиндамицином с установлением излеченности БВ на основании микроскопического метода через 14 дней после лечения. Предпочтение следует отдавать топическим лекарственным средствам, поскольку системные препараты имеют более широкий профиль побочных эффектов.

Препарат Лименда (метронидазол + миконазол) для интравагинального введения можно рассматривать в качестве хорошей альтернативы системным препаратам для лечения БВ. Терапия препаратом Лименда различных типов вагинита способствует общему клиническому излечению в 91% случаев. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике

заболеваний США (CDC, 2021), в случае рецидива БВ целесообразно еще раз пролечить пациентку по той же схеме местно либо поменять терапию, используя супрессивные методы, в частности назначить ежемесячные супрессивные курсы метронидазола 2 г и флуконазола 150 мг.

В данном аспекте особый интерес представляет секнидазол (Секнидокс), который принимают в дозе 2 г однократно. Такая удобная схема приема существенно повышает приверженность лечению. Кроме того, секнидазол не индуцирует и не ингибирует печеночные ферменты CYP 450, поэтому его однократный прием при БВ не повлияет на эффективность оральных контрацептивов. Важным преимуществом секнидазола является то, что он не активен против лактобацилл. В целом его эффективность при БВ достигает 98%.

Пациенткам, часто страдающим БВ, можно назначать сочетанную терапию. В исследовании с участием 150 пациенток с БВ продемонстрировано 100%-ное излечение при совместном использовании перорального и вагинального орнидазола, а также перорального секнидазола (Секнидокс) и топической формы метронидазола (Лименда)⁵. В заключение В.Н. Касян напомнила коллегам о необходимости просвещать пациенток по вопросам репродуктивного здоровья и средств защиты с целью профилактики ВЗОМТ и бесплодия. 

⁵ Saraçoğlu F, Göl K., Sahin I., et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. Int. J. Gynaecol. Obstet. 1998; 62 (1): 59–61.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.

Терапия вульвовагинальных инфекций – олимпийские игры или бег с препятствиями?

Ведущие эксперты в области женского здоровья рассмотрели современные алгоритмы диагностики и возможности лечения вульвовагинальных инфекций комбинированными препаратами для интравагинального введения, в состав которых входят действующие вещества с антибактериальным, антимикотическим и анестезирующим действием.

Микробиологическая эффективность. Так ли все просто?

Заведующая отделом медицинской микробиологии, заведующая лабораторией клинической микробиологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заслуженный деятель науки Российской Федерации, д.м.н., профессор Алевтина Михайловна САВИЧЕВА рассказала об особенностях диагностики вульвовагинальных инфекций.

В современных международных рекомендациях по диагностике и лечению инфекционного вульвовагинита (2023) представлен алгоритм обследования пациенток разных возрастных групп с жалобами на вагинальные выделения. Гинекологический осмотр пациенток проводится после подробного сбора жалоб. При сборе анамнеза необходимо выявлять сопутствующие заболевания, в частности заболевания шейки матки, опухоли, аденомиоз, эндометрит. Кроме того, следует учитывать, что частым поводом для обращения к гинекологу являются физиологические выделения.

При обследовании пациенток с жалобами на вагинальные выделения надо принимать во внима-

ние возрастные особенности. Так, при постановке диагноза у девочек важно исключить энтеробиоз, нарушение гигиены, кишечные инфекции, острые респираторные вирусные инфекции¹.

В зависимости от жалоб и клинических проявлений вагинита следует исключить наличие возбудителей цервицита. Лабораторное обследование женщин с жалобами на выделения из влагалища включает микробиологическое исследование отделяемого из половых путей, выявление инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Наиболее распространенными лабораторными тестами признаны количественный посев отделяемого влагалища, посев на дрожжеподобные грибы (*Candida*) с определением чувствительности к антимикотикам, посев на *Neisseria gonorrhoeae* (гонкокк) с определением чувствительности к антибиотикам. Эффективным методом диагностики при вагинальных выделениях считается микроскопия влажных мазков из влагалища, окрашенных по Граму. Сегодня в клинической практике доступны молекулярно-биологические методы диагностики урогенитальных инфекций – мультиплексные тесты Фемофлор и Флороценоз.

В большинстве международных рекомендаций при молекулярном исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР)

предлагается использовать панель на выявление дрожжеподобных грибов рода *Candida*, мультиплексные панели на выявление *Gardnerella vaginalis*, *Fannyhessea vaginiae* (ранее известная как *Atopobium vaginiae*), а также панель на выявление ИППП.

Для диагностики вагинита, вызванного *Candida* spp., рекомендовано применять pH-метрию вагинальных выделений, нативную микроскопию с окраской отделяемого из влагалища по Граму, посев (среды Сабуро/хромагар), ПЦР/мультиплекс (*Candida albicans* + *non-albicans*) и определять чувствительность грибов.

По словам докладчика, в настоящее время возрастает заболеваемость цитолитическим вагинитом/вагинозом. Заболевание характеризуется низким уровнем pH вагинальных выделений (менее 4,5), выраженным цитолитом клеток в отсутствие воспаления по данным цитологического исследования. В свою очередь при аэробном вагините результаты нативной микроскопии указывают на наличие парабазальных клеток и признаки воспаления. По данным цитологического исследования (РАР-мазки), при атрофическом вагините в большинстве случаев также обнаруживаются парабазальные клетки.

Исследование на инфекции урогенитального тракта начинают с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры. Важный показатель состояния

¹ Eleutério J., Campaner A.B., de Carvalho N.S. Diagnosis and treatment of infectious vaginitis: proposal for a new algorithm. Front. Med. (Lausanne). 2023; 10: 1040072.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

микробиоценоза влагалища – соотношение лейкоцитов и клеток эпителия. В норме оно составляет 1:1. Соотношение 4:1 и выше свидетельствует о воспалительном процессе. О воспалении говорит также наличие базальных и парабазальных клеток.

Гинекологическое обследование, сбор данных анамнеза и дополнительные тесты лежат в основе диагностического и терапевтического подходов. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями и стандартами, препаратом выбора в первой линии терапии бактериального вагинита является метронидазол^{2,3}. Согласно рекомендациям CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 2021 г., при бактериальном вагинозе (БВ) назначают перорально метронидазол 500 мг два раза в сутки в течение семи дней или метронидазол – вагинальный гель 0,75% один раз в сутки в течение пяти дней.

Сегодня экспертами Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний предлагается новый гель метронидазола 1,3% уже с однократной дозой (рекомендации ISSVD 2023 г.).

Кроме того, пациенткам с БВ назначают тинидазол коротким курсом, клиндамицин в форме таблеток или вагинальных суппозиторий. По мнению экспертов, бессимптомный БВ нужно лечить во время беременности и перед гинекологическими процедурами. При рецидивирующем БВ показаны обследование на ИППП и поиск иммуносупрессии¹.

В российских рекомендациях предусмотрено применение при БВ препаратов группы нитроимидазола (метронидазол) и клиндамицина³.

Следует отметить, что вагинальные лекарственные формы для

лечения БВ сравнимы по эффективности с пероральными препаратами, но при этом имеют преимущества в отношении меньшего количества побочных эффектов.

Профессор А.М. Савичева представила данные новых клинических рекомендаций Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis) 2023 г. о патогенезе БВ, ключевую роль в котором играет *Gardnerella* spp. В исследованиях последних лет показано, что *Gardnerella* spp. снижает окислительно-восстановительный потенциал вагинальной среды, способствует размножению анаэробных бактерий, включая *Prevotella* spp. В свою очередь *Prevotella* spp. вырабатывает аммиак, усиливающий рост *Gardnerella* spp. Таким образом, эти группы бактерий, потенцируя рост друг друга, разрушают защитную слизистую оболочку влагалища, усиливая процесс образования биопленки и облегчая прикрепление других бактерий, ассоциированных с БВ².

Как известно, кандидозный вульвовагинит (КВВ) – одна из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Ведение пациенток с КВВ в ряде случаев осложняется формированием рецидивирующих форм заболевания, резистентных к терапии.

Сегодня в первой линии терапии КВВ применяют азоловые антимикотики. По данным исследований, лечение азолами как при пероральном, так и при интравагинальном использовании приводит к облегчению симптомов и микробиологической эффективности у большинства пациенток, завершивших терапию⁴.

В международных клинических рекомендациях по лечению инфекций центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) (США) 2021 г., руководстве Международной гильдии специалистов по ИППП (The International Union against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) 2018 г., новом клиническом протоколе Международного общества по изучению вульвовагинальных заболеваний (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis) 2023 г. интравагинальные азоловые антимикотики признаны препаратами первого выбора для лечения КВВ. Одним из интравагинальных препаратов данной группы, рекомендованных для лечения КВВ, является миконазол. Например, эксперты IUSTI рекомендуют миконазол для применения в форме вагинальных овулей 1200 мг в виде разовой дозы или 400 мг один раз в день в течение трех дней.

В Клинических рекомендациях по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин, подготовленных экспертами Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) в 2019 г., также предусмотрено интравагинальное использование миконазола и тиоконазола в комплексном лечении тяжелого и рецидивирующего КВВ.

В международных рекомендациях 2023 г. отмечается, что беременным противопоказаны триазолы для лечения КВВ. Рекомендуются вагинальное лечение местными азолами, эксперты рассматривают более длительный курс – 7–14 дней². Учитывая отсутствие данных о безопасности применения во время беременности, борную кислоту использовать нельзя².

² Baptista P.V., Sobel J.D., Stockdale C., et al. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Vaginitis. Lisbon: Admedic, 2023.

³ Бактериальный вагиноз. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2022.

⁴ Workowski K.A., Bachmann L.H., Chan P.A., et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm. Rep. 2021; 70 (4): 1–187.

Бессимптомный КВВ лечить не нужно. Исключение – беременность. Шестимесячное применение азолов при рецидивирующем КВВ (более четырех эпизодов в год) способствует снижению частоты рецидивов на 9–19%¹.

К текущему моменту накоплен опыт применения комбинированных вагинальных препаратов при вагинитах, в том числе смешанной этиологии. Препарат Гайномакс представляет собой комбинацию тиоконазола (100 мг) и тинидазола (150 мг) в форме вагинальных суппозитория. Тиоконазол сочетает в себе противогрибковое и антибактериальное действие. Производное метронидазола тинидазол – противопротозойный препарат с противомикробным эффектом. В качестве основы суппозитория использован витепсол – смесь триглицериновых жирных кислот. Препарат назначают

по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение семи дней. Альтернативная схема применения: по одному вагинальному суппозиторию два раза в день (утром и на ночь) в течение трех дней. Комбинированный препарат Гайномакс зарекомендовал себя как эффективное средство для лечения вагинита, вызванного возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией.

Сегодня в арсенале врачей для лечения вульвовагинитов имеется новая комбинация для интравагинального применения – препарат Гайномакс Плюс. В его состав входят более высокие дозы тиоконазола (200 мг) и тинидазола (300 мг), а также лидокаин (100 мг) в качестве местного анестетика. Показания

к применению препарата Гайномакс Плюс – бактериальный, кандидозный, трихомонадный вульвовагиниты, смешанные формы, а также неспецифический вагинит. Более высокие дозы активных компонентов делают возможным назначение препарата Гайномакс Плюс коротким курсом – по одному суппозиторию на ночь в течение трех дней. Местный анестетик, входящий в состав препарата Гайномакс Плюс, быстро и эффективно купирует симптомы заболевания. В заключение профессор А.М. Савичева подчеркнула, что при ведении пациенток с вульвовагинитами контроль излеченности необходимо проводить не раньше чем через одну-две недели после завершения курсового лечения. Для оценки контроля излеченности проводят рН-метрию с микроскопическим исследованием и применением молекулярных методов диагностики.

Вульвовагинальные инфекции – медицинский триатлон

Как отметила в начале выступления профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, д.м.н. Алина Викторовна СОЛОВЬЕВА, в структуре заболеваемости и нарушений биоценоза влагалища доля БВ составляет 81%. Диагностика и своевременное лечение при БВ часто затруднены из-за отсутствия признаков выраженного воспаления^{5,6}.

Согласно рекомендациям CDC 2021 г., бактериальный вагиноз (БВ) – вагинальный дисбактериоз, возникающий в результате замены во влагалище нормальных видов лактобактерий, продуцирующих перекись водорода и молочную кислоту, анаэробными бактериями в высоких концентрациях, включая *G. vaginalis*, виды *Prevotella*, *A. vaginae*, *Mobiluncus* и др.⁴ Данные исследований свидетельствуют о том, что при БВ на эпителиальных клетках влагалища формируются полимикробные биопленки⁷. При этом у одних женщин

изменения влагалища преходящие, у других длительные⁸. Несмотря на то что БВ – наиболее частая причина патологических выделений из влагалища, большинство женщин с этим заболеванием не имеют симптомов и жалоб^{9,10}.

К основным факторам, изменяющим вагинальную микробиоту, прежде всего относят инфекции, возраст, беременность, курение. Кроме того, изменения микробиоты влагалища имеют место в каждом возрастном периоде женщины в зависимости от физиологических особенностей. Так, в детском возрасте наблюдается сниженный уровень эстрогенов и гликогена, содержания

⁵ Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R., et al. Bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis and trichomonal vaginitis among reproductive-aged women seeking primary healthcare in Sana'a city, Yemen. BMC Infect. Dis. 2019; 19 (1): 879.

⁶ Donders G.G., Vereecken A., Bosmans E., et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. BJOG. 2002; 109 (1): 34–43.

⁷ Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V., et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet. Gynecol. 2005; 106 (5 Pt 1): 1013–1023.

⁸ Brotman R.M., Klebanoff M.A., Nansel T.R., et al. Bacterial vaginosis assessed by gram stain and diminished colonization resistance to incident gonococcal, chlamydial, and trichomonal genital infection. J. Infect. Dis. 2010; 202 (12): 1907–1915.

⁹ Peebles K., Vellozo J., Balkus J.E., et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. Sex. Transm. Dis. 2019; 46 (5): 304–311.

¹⁰ Koumans E.H., Sternberg M., Bruce C., et al. The prevalence of bacterial vaginosis in the United States, 2001–2004; associations with symptoms, sexual behaviors, and reproductive health. Sex. Transm. Dis. 2007; 34 (11): 864–869.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Lactobacillus spp. при высоком рН среды и тонком слое влажной эпителии. Девственная плева представляет собой естественную защиту от инфекций и бактерий. В репродуктивном возрасте происходит гормональная регуляция нормальной среды влагалища. Отмечается повышенный уровень эстрогенов, гликогена, содержания *Lactobacillus* spp. при сниженном рН и толстом слое влажной эпителии. В свою очередь у женщин в постменопаузе низкий уровень эстрогенов и содержания *Lactobacillus* spp. индуцирует изменения урогенитального тракта, в том числе истончение влажной эпителии и нарушение биоценоза.

Докладчик подчеркнула, что микробиота влагалища – динамичная среда, взаимодействующая с флорой мочевыделительных путей и желудочно-кишечного тракта. Поэтому при обследовании женщин с жалобами на патологические выделения из влагалища следует учитывать влияние кишечного дисбиоза.

БВ напрямую связан с наличием у женщины нескольких сексуальных партнеров, появлением нового партнера, спринцеванием¹¹.

По данным разных авторов, распространенность БВ увеличивается во время менструаций¹². Сексуально неактивные женщины

болеют редко. Кроме того, встречаемость БВ возрастает с увеличением распространения медьсодержащих внутриматочных контрацептивов¹³. Гормональная контрацепция не увеличивает риск БВ¹⁴.

У женщин репродуктивного возраста на фоне нарушения биоценоза влагалища часто развивается КВВ. Высокий уровень эстрогенов способствует активному росту дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Согласно результатам исследований, 75% женщин имеют КВВ однократно в течение жизни, половина из них – эпизоды рецидивов КВВ. У 5–8% женщин наблюдается хроническое течение КВВ¹⁵.

К основным причинам увеличения распространенности КВВ относят широкое применение в медицине и животноводстве антибиотиков, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, использование гормональных контрацептивов, менопаузальной гормонотерапии, беременность, нарушения менструального цикла (ановуляция, гиперэстрогемия).

Как известно, у беременных и женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК), риск развития КВВ возрастает из-за высокого уровня эстрогенов. Повышение уровня эстрогенов приводит к ак-

тивному росту клеток эпителия влагалища, увеличению содержания гликогена в эпителиальных клетках и степени колонизации *C. albicans*¹⁶.

Установлено, что в первом и втором триместрах беременности распространенность КВВ достигает 20%, в третьем – 30%¹⁷.

Долгое время для лечения КВВ активно использовали флуконазол. Однако последние годы штаммы *Candida* spp. стали проявлять устойчивость к нему. Более того, системное применение флуконазола у беременных связано с риском развития тетрады Фалло, выкидышей и мертворождений¹⁸.

Доказано, что в первой линии лечения КВВ во время беременности эффективны и безопасны топические азолы¹⁹.

Согласно международным и отечественным рекомендациям (IUSTI, 2018 г., CDC, 2021 г., РОАГ, 2019 г.), стандартом лечения БВ остается метронидазол. Кроме того, эксперты РОАГ указывают на то, что, учитывая распространенность смешанных вагинитов, на первом этапе лечения БВ можно использовать комбинированные препараты. Имеются данные о высокой эффективности терапии при КВВ семидневного курса комплексного препарата Нео-Пенотран Форте, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола²⁰.

¹¹ Gondwe T., Ness R., Totten P.A., et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease. *Sex. Transm. Infect.* 2020; 96 (6): 439–444.

¹² Gajer P., Brotman R.M., Bai G., et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4 (132): 132ra52.

¹³ Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018; 218 (6): 622.e1–622.e10.

¹⁴ Vodstrcil L.A., Plummer M.E., Fairley C.K., et al. Combined oral contraceptive pill-exposure alone does not reduce the risk of bacterial vaginosis recurrence in a pilot randomised controlled trial. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 3555.

¹⁵ Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.

¹⁶ Aminzadeh A., Sabeti Sanat A., Nik Akhtar S. Frequency of candidiasis and colonization of *Candida albicans* in relation to oral contraceptive pills. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 2016; 18 (10): e38909.

¹⁷ Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42 (6): 905–927.

¹⁸ Mølgaard-Nielsen D., Svanström H., Melbye M., et al. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA.* 2016; 315 (1): 58–67.

¹⁹ Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001; 4: CD000225.

²⁰ Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. Российское общество акушеров-гинекологов. М., 2019.

К настоящему моменту накоплена большая доказательная база эффективности комбинации метронидазола и миконазола при БВ, в том числе рецидивирующего течения. Так, получены результаты исследования с участием женщин в возрасте 18–45 лет с одной или более вагинальными инфекциями, включая КВВ, БВ, вульвовагинальный кандидоз, трихомониаз. Пациентки были рандомизированы на группы вагинальных суппозитивов, содержащих метронидазол и миконазол, и плацебо. Женщины получали терапию комбинированным препаратом в течение пяти последовательных ночей каждый месяц в течение 12 месяцев. Анализ данных исследования показал, что ежемесячное лечение комбинацией метронидазола и миконазола интравагинально заметно снижает долю рецидивов БВ в течение 12 месяцев по сравнению с плацебо – 21,2 против 32,5%²¹. Многочисленные работы последних лет показывают, что метронидазол способен разрушать биопленки, образованные микроорганизмами. Наиболее распространенными микроорганизмами, входящими в состав биопленок при БВ, являются *G. vaginalis* (60–90% массы био-

пленки)²². Комбинация компонентов препарата Нео-Пенотран Форте перекрывает спектр возможных возбудителей вагинальных инфекций. Метронидазол эффективен в отношении анаэробных бактерий, трихомонад, лямблий, миконазол – в отношении дерматомицетов, дрожжей, патогенных грибов (*C. albicans*), аэробных бактерий (стафилококки, стрептококки и энтерококки). Преимуществом Нео-Пенотрана Форте перед другими препаратами для лечения БВ является более короткий курс приема – интравагинально по одному суппозиторию на ночь в течение семи дней. В исследовании оценивали эффективность комбинированного препарата Нео-Пенотран (метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг) при кандидозном, бактериальном и трихомонадном вагините и смешанных вагинальных инфекциях. Все пациентки получали Нео-Пенотран семь дней. Средний уровень излеченности смешанных инфекций составил 86%. После семи дней лечения Нео-Пенотраном у 91% пациенток отсутствовали симптомы заболевания и улучшились еще у 7%²³.

Таким образом, препараты Нео-Пенотран и Нео-Пенотран Форте обеспечивают быстрое

и эффективное лечение вагинитов различной этиологии, способствуют улучшению состава вагинальной микрофлоры путем эрадикации патогенных микроорганизмов.

Доказано, что положительный эффект препарата Нео-Пенотран Форте сохраняется достаточно долго. На основании сказанного препарат Нео-Пенотран Форте можно рекомендовать для широкого применения при БВ.

Сегодня на фармацевтическом рынке присутствует также препарат Нео-Пенотран Форте Л, в состав которого входят метронидазол, миконазол и лидокаин. Лидокаин – хорошо известный местный анестетик. Он стабилизирует нейронную мембрану, ингибируя ионные потоки, необходимые для возникновения и проведения импульсов, тем самым оказывая местное анестезирующее действие. При локальном применении лидокаин начинает оказывать анестезирующий эффект от одной до пяти минут. Нео-Пенотран Форте Л высокоэффективен при вульвовагинитах, сопровождающихся зудом, жжением и дискомфортом. Нео-Пенотран Форте Л уже в первые минуты после интравагинального введения снимает боль, зуд и отечность.

Фокус в работе с CIN. Нужно ли быть снайпером?

По словам доцента кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, к.м.н. Ольги Евгеньевны СЕМИОШИНОЙ, рак шейки матки (РШМ) – одно из немногих социально значимых заболе-

ваний, для которых возможна профилактика. Первичная профилактика, направленная на снижение риска инфицирования вирусом папилломы человека (ВПЧ), предполагает использование противовирусной вакцинации. Вторичная профилактика РШМ – своевременное выявление и адекватное квалифицированное

лечение больных с предраковыми поражениями шейки матки.

Несмотря на предпринимаемые профилактические меры, заболеваемость РШМ увеличивается. По статистическим данным, в 2020 г. в России зарегистрировано 15 172 случая РШМ (без учета посмертно). Кроме того, в том же году РШМ занял первое место по смертности среди онкологических заболеваний у женщин в возрасте 30–39 лет и второе место

²¹ McClelland R.S., Balkus J.E., Lee J., et al. Randomized trial of periodic presumptive treatment with high-dose intravaginal metronidazole and miconazole to prevent vaginal infections in HIV-negative women. *J. Infect. Dis.* 2015; 211 (12): 1875–1882.

²² Березовская Е.С., Макаров И.О., Гомберг М.А. и др. Биопленки при бактериальном вагинозе. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2013; 7 (2): 34–36.

²³ Ozyurt E., Toykulyeva M.B., Danilyans I.L., et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) – a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001; 74 (1): 35–43.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

у женщин в возрасте 40–49 лет. Ежегодно от РШМ умирает около 6400 россиянок²⁴.

К заболеваниям шейки матки, предшествующим РШМ, или предраковым заболеваниям шейки матки, относится дисплазия шейки матки, или цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN – Cervical Intraepithelial Neoplasia). Как известно, со временем дисплазия шейки матки может прогрессировать до РШМ. Поскольку очевидные преимущества консервативной хирургической тактики для лечения CIN, особенно при внутриэпителиальном поражении плоского эпителия высокой степени (HSIL – high grade squamous intraepithelial lesions), отсутствуют, эксцизия считается предпочтительной в связи с возможностью гистологической оценки материала.

До сих пор много вопросов, а иногда ошибок возникает при ведении пациенток с подозрением на внутриэпителиальное поражение плоского эпителия низкой степени (LSIL – low-grade squamous intraepithelial lesions). Зачастую неэффективность лечения LSIL обусловлена ошибками на этапе диагностики. В целях выявления дисплазии и РШМ на ранних стадиях используется цитологический скрининг. Женщины в возрасте 21–29 лет должны проходить цитологическое исследование микропрепарата шейки матки каждые три года. У женщин в возрасте 30–65 лет цервикальный скрининг и тестирование на ВПЧ проводятся каждые пять лет. У молодых пациенток ВПЧ-тест обязателен при анамальной цитологии. В ряде случаев у пациенток с LSIL не определяется ВПЧ. По данным литературы, большинство ВПЧ-отрицательных LSIL обусловлены ложноотрицательным результатом

анализа на ДНК ВПЧ или цитологической гипердиагностикой²⁵.

По словам докладчика, при оценке результатов цитологии следует учитывать, что выраженный воспалительный процесс имитирует цитологическую картину интраэпителиальной неоплазии.

Алгоритм лечения при воспалительных заболеваниях влагалища и шейки матки, в том числе БВ, КВВ, вагинитах смешанной этиологии, должен включать препараты широкого спектра действия. Препарат Гайномакс представляет эффективную комбинацию противомикробного, противопротозойного средства тинидазола и противогрибкового препарата тиокконазола. Спектр действия препарата Гайномакс перекрывает широкий спектр патогенов, вызывающих нарушения микробиоценоза половых путей женщины.

В рекомендациях IUSTI сказано, что для подавления воспалительного процесса при вульвовагинитах различной этиологии целесообразно применять местные анестетики^{26, 27}.

До недавнего времени единственным на фармацевтическом рынке препаратом для терапии вагинальных инфекций, содержащим лидокаин, был Нео-Пенотран Форте Л. В его состав входят действующие вещества с доказанными противомикробными, фунгицидными и противовоспалительными эффектами – метронидазол, миконазол и лидокаин. Как известно, метронидазол характеризуется наилучшим профилем безопасности для лактобактерий среди всех представленных вагинальных форм действующих веществ. Нео-Пенотран Форте Л быстро снимает симптомы, уничтожает максимум возбудителей генитальных инфек-

ций и предотвращает рецидивирование БВ.

Как отметила О.Е. Семиошина, на эффективность терапии вагинальных инфекций значительно влияет приверженность пациенток лечению. В недавнем исследовании установлено, что 54% больных не завершают курс терапии²⁸. К факторам риска низкой приверженности, связанным с лечением, прежде всего относят длительность курса.

Сегодня в гинекологической практике появился еще один комбинированный препарат с лидокаином для интравагинального применения – Гайномакс Плюс. В состав препарата входят лидокаин 100 мг, тинидазол 300 мг и тиокконазол 200 мг. Показаниями к применению препарата являются бактериальный, кандидозный, трихомонадный и/или смешанный вульвовагиниты, неспецифический вагинит. Преимущество препарата Гайномакс Плюс – короткий курс лечения. Препарат назначают по одному вагинальному суппозиторию перед сном в течение трех дней.

Далее О.Е. Семиошина остановилась на вопросах правильной диагностики CIN. Она отметила, что качественная санация позволяет избежать как минимум одной необоснованной эксцизии. Следует помнить, что объективная оценка цервикса может быть затруднена из-за воспаления. Воспаление служит поводом для отказа пациентке в проведении кольпоскопии и цитологического исследования.

Продолжаются исследования потенциальной связи между вагинальной бактериальной инфекцией и инфекцией, вызванной ВПЧ в шейке матки. По данным метаанализа, у женщин с БВ относительный риск ВПЧ-ин-

²⁴ Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. М., 2021.

²⁵ Sherman M.E., Schiffman M., Cox J.T., et al. Effects of age and human papilloma viral load on colposcopy triage: data from the randomized Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS). J. Natl. Cancer Inst. 2002; 94 (2): 102–107.

²⁶ IUSTI Treatment Pocket European Guidelines, 2018.

²⁷ The EuroSTIpocket 2019 is a summary of the treatments and procedures of the European guidelines published available on the IUSTI website as of June 2019.

²⁸ Исследование «Оценка приверженности терапии гинекологических инфекций». М.: Romir, 2020.

фекции, а следовательно, неоплазии шейки матки повышается в 1,5 раза²⁹. Таким образом, необходимость лечения БВ даже в отсутствие симптомов очевидна.

Современные клинические рекомендации предусматривают в первой линии терапии применение метронидазола и тинидазола перорально или интравагинально. Предпочтение отдается комбинированным препаратам Нео-Пенотран Форте, Гайномакс, Гайномакс Плюс.

Возвращаясь к вопросам ведения пациенток с CIN, докладчик отметила, что после исключения воспаления как причины неоплазии у молодых и/или планирующих беременность пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом LSIL (признаки ВПЧ, койлоцитоз, CIN I) предпочтительна выжидательная тактика с динамическим наблюдением за состоянием шейки матки в течение 18–24 месяцев в виде цитологического контроля один раз в шесть месяцев и ВПЧ-тестирования один раз в 12 месяцев.

Исследования подтвердили влияние ВПЧ на конверсию метаболитов эстрогенов. Клетки, инфицированные ВПЧ, синтезируют агрессивные метаболиты эстрогенов, что неблагоприятно сказывается и на соседних неинфицированных клетках. Так, в ВПЧ-инфицированных клетках конверсия агрессивного 16-альфа-гидроксиэстрогена в десятки раз превышает норму³⁰. Соответственно при ВПЧ-инфекции и патологических процессах в шейке матки сле-

дует применять средства эпигенетической реабилитации, снижающие пролиферацию, вызывающие активацию апоптоза, способствующие восстановлению нормального соотношения метаболитов эстрадиола. Дииндолилметан (ДИМ) способен блокировать множественные молекулярные механизмы, приводящие к патологической клеточной пролиферации и опухолевой трансформации в гормонзависимых тканях, в том числе в ВПЧ-инфицированных тканях цервикального эпителия. Действуя локально, ДИМ проникает внутрь вирус-инфицированных и уже трансформированных клеток. Через активацию молекулярно-генетических механизмов запускается процесс их физиологической гибели – апоптоз. Цервикон-ДИМ – единственный на фармацевтическом рынке лекарственный препарат с прямым показанием – лечение дисплазии шейки матки. Цервикон-ДИМ внесен в отечественные Клинические рекомендации по лечению цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2020 г. Препарат назначается интравагинально по 100 мг два раза в сутки. Длительность курсового лечения – 3–6 месяцев. Продолжительность лечения определяется динамикой клинико-лабораторных показателей.

Цервикон-ДИМ открывает новые возможности в лечении ВПЧ-ассоциированных цервицитоза и дисплазии шейки матки. Это уникальное лекарственное средство с действием, отличным от механизма противо-

вирусных и иммуномодулирующих препаратов. Кроме того, Цервикон-ДИМ – единственный оригинальный лекарственный препарат, таргетно воздействующий на патогенез CIN.

С целью профилактики прогрессирования при сохранении поражений, соответствующих CIN I, свыше 18–24 месяцев рекомендуется деструктивное или эксцизионное лечение. Женщинам старше 40 лет с CIN I в биоптате эктоцервикса целесообразно проводить петлевую эксцизию зоны трансформации из-за риска синхронных тяжелых поражений, скрытых в канале, вследствие длительной персистенции ВПЧ высокого канцерогенного риска. При HSIL (CIN II, CIN III) рекомендуется хирургическое лечение – электроэксцизия шейки матки или конизация в зависимости от типа зоны трансформации с последующим выскабливанием цервикального канала для исключения злокачественного процесса.

В заключение О.Е. Семиошина отметила, что применение ДИМ целесообразно как на этапе предоперационной подготовки, так и после хирургического лечения CIN II и CIN III шейки матки для профилактики рецидива. Комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению заболеваний шейки матки с использованием современных медицинских технологий и эффективных лекарственных средств позволяет предотвратить развитие и прогрессирование дисплазии шейки матки.

Комплаентность в современном мире

Доклад доцента кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов им. Патриса Лумумбы, к.м.н. Ирины Геннадьевны ШЕСТАКОВОЙ был

посвящен вопросам приверженности больных лечению. Докладчик отметила, что эти вопросы актуальны для всей амбулаторной медицины. По данным наблюдений, только половина пациентов принимают лекарственные средства согласно назначениям врача. Важно, что при

этом больные редко уведомляют врача о прекращении приема препарата или отклонениях от предписанной схемы приема.

Не стоит недооценивать комплаентность в гинекологической практике, прежде всего из-за высокого риска рецидивирования вагинальных инфекций.

По данным опроса 400 женщин, обратившихся за медицинской ам-

²⁹ Gillet E., Meys J.F., Verstraelen H., et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. BMC Infect. Dis. 2011; 11: 10.

³⁰ Auborn K.J., Woodworth C., DiPaolo J.A., Bradlow H.L. The interaction between HPV infection and estrogen metabolism in cervical carcinogenesis. Int. J. Cancer. 1991; 49 (6): 867–869.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

булаторной помощью по поводу вульвовагинитов и БВ в российских городах с населением 100 тыс. человек и более, 54% из них завершили лечение досрочно по разным причинам. Основной причиной несоблюдения длительности использования препаратов для лечения вагинальных инфекций было купирование симптомов.

Как правило, эффект от лечения начинает проявляться на третий день терапии. Поэтому наиболее рациональной схемой лечения вульвовагинитов и БВ с точки зрения эффективности и комплаентности считается короткий курс приема препарата широкого спектра действия.

В клинической практике встречаются случаи необоснованного назначения большого числа лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, пациенткам с жалобами на выделения из влагалища. Таким пациенткам можно рекомендовать скрининговое исследование количественной генодиагностики Фемофлор, Флороценоз для определения состава микробиоценоза влагалища. Как известно, вагинальные выделения могут быть физиологической нормой и не требовать лечения. В репродуктивном возрасте в периоде овуляции за сутки из влагалища может выделяться 1–4 мл белой или прозрачной жидкости различной вязкости, обычно без запаха. В ее составе – цервикальная слизь, эпителиальные клетки, нормальная вагинальная микрофлора и вагинальный трансудат. При нормальных выделениях у женщин никогда не бывает зуда, боли, жжения, выраженного раздражения. При гинекологическом осмотре отсутствуют признаки воспаления.

Докладчик отметила, что вагинальная микрофлора здоровых женщин содержит свыше 200 видов бактерий. В составе нормальной вагинальной

микрофлоры преобладают лактобактерии *Lactobacillus acidophilus*: *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. jensenii*. В нормальной микробиоте присутствует также полимикробная флора.

Накопленный опыт клинической практики свидетельствует о том, что наиболее частыми причинами жалоб на вульвовагинальный дискомфорт и/или выделения являются БВ, КВВ, трихомониаз (90%). К редким причинам (10%) относят вагинальную атрофию, атрофический вагинит, цервицит, инородные тела, аллергию на мыло/гель, системные заболевания³¹.

Кроме того, дискомфорт и дисбиоз влагалища нередко обусловлены неадекватной интимной гигиеной. Зуд и жжение, вызванные механическими, химическими раздражителями или аллергенами, ошибочно приписываются инфекции. Поэтому у женщин с жалобами на выделения из влагалища и другими вульвовагинальными симптомами следует тщательно оценивать индивидуальные особенности и внешние факторы.

При диагностике вульвовагинальных инфекций учитывают фазу менструального цикла. Микроскопия мазков, ПЦР, микробиологические посевы не выполняются во время менструации и сразу после нее. В этой фазе менструального цикла в микрофлоре влагалища преобладает *G. vaginalis*, что может трактоваться как ложный бактериальный вагиноз³².

Интересно, что применение современных КОК, левоноргестрел-выделяющих внутриматочных систем не влияет на вагинальный микробиом.

Традиционным методом исследования в рутинной гинекологической практике остаются индикаторные полоски для определения pH вагинальной жидкости. Микроскопия влагалищного мазка считается до-

ступным во всех странах анализом первого ряда. Следует учитывать, что этот метод позволяет идентифицировать только десять основных морфотипов, но многие виды этиологически значимых облигатных и условно-патогенных возбудителей выявить невозможно. С помощью микроскопии влагалищного мазка можно оценить наличие и выраженность воспалительной реакции.

Пациенткам с вульвовагинитом показано проведение ПЦР-тестов на четыре основные ИППП: *Chlamydia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*.

Посев из влагалища дает количественную характеристику, идентифицирует микроорганизм до вида и определяет чувствительность выделенного штамма к лекарственным препаратам. Между тем данный анализ считается уточняющим. Этим методом сложно выявить условно-патогенные анаэробные микроорганизмы. При постановке диагноза важна правильная интерпретация результатов микробиологического посева с учетом состава микробиоты влагалища, в том числе содержания лактобактерий.

При выявлении вагинального кандидоза пациенткам назначают азольные противогрибковые препараты. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения и IUSTI сказано, что лечение пероральными или интравагинальными азолами устраняет симптомы вагинального кандидоза и приводит к отрицательным результатам культуральных исследований у большинства пациенток. Важно, что стандартные однократные дозы интравагинальных азольных препаратов так же эффективны, как и длительные курсы терапии³³.

По словам докладчика, эффективным способом повышения при-

³¹ Workowski K.A., Bolan G.A.; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm. Rep. 2015; 64 (RR-03): 1–137.

³² Schwelke J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. J. Infect. Dis. 2014; 210 (3): 338–343.

³³ Sherrard J., Wilson J., Donders G., et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.

верженности лечению является использование коротких курсов терапии. Гайномакс Плюс – комбинированный препарат в форме вагинальных суппозитория для лечения бактериального, кандидозного, трихомонадного и смешанного вульвовагинитов, неспецифического вагинита. В его состав входят тинидазол, тиоконазол, лидокаин. Препарат назначают один раз интравагинально перед сном в течение трех дней. Применение препарата Гайномакс Плюс при вульвовагинитах способствует быстрому купированию симптомов заболевания, улучшению качества жизни пациенток и повышению комплаентности. Гайномакс Плюс характеризуется выраженным противомикробным, противогрибковым и противовоспалительным эффектами.

Безусловно, при выборе терапии КВВ нужно учитывать свойства азолов. Так, тиоконазол в отношении штаммов *C. albicans* и *non-albicans* (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) примерно в четыре раза эффективнее миконазола. Кроме того, тиоконазол оказывает быстрый, в течение одного часа, фунгицидный эффект. Частой причиной воспалительных процессов в слизистой оболочке влагалища является смешанный вагинит. Обнаружение анаэробных микроорганизмов и грибов в микрофлоре влагалища при проведении микроскопического исследования мазка служит показанием к назначению комбинированных лекарственных средств, в частности препарата Гайномакс Плюс. Аэробный вагинит также нередко сопровождается грибковой инфекцией и требует применения комплексных препаратов широкого спектра действия.

В многоцентровом клиническом исследовании оценивали эффективность препарата Гайномакс Плюс у пациенток с вагинальными инфек-

циями (КВВ, БВ и смешанным вагинитом). Гайномакс Плюс назначали по одному вагинальному суппозиторию на ночь в течение трех дней. Эффективность терапии оценивали на 10-й и 30-й дни наблюдения. Результаты исследования показали, что полного клинического выздоровления через десять дней от начала лечения достигли 80,6% пациенток, а к 30-му дню – 86,6%³⁴.

Подходы к диагностике и лечению БВ имеют свои особенности. Прежде всего при микроскопии выявляются ключевые клетки, сниженное количество лактобактерий и анаэробная флора. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям, схемы лечения БВ включают метронидазол, клиндамицин, тинидазол. При лечении БВ важно восстановить нормальную вагинальную микрофлору. Для этого в комплексной терапии БВ применяют пробиотики как в пероральной, так и вагинальной форме. Выбор пробиотика определяется активностью входящих в его состав штаммов лактобактерий.

В состав мультипробиотика Лактобаланс входят шесть штаммов живых бифидо- и три штамма живых лактобактерий. При БВ мультипробиотик можно назначать с первого дня терапии комбинированным противомикробным и противогрибковым препаратом.

Бифидо- и лактобактерии, входящие в состав пробиотика, устойчивы к действию пищеварительных ферментов, способны прикрепляться к слизистой оболочке кишечника, что обеспечивает оптимальные условия для роста нормальной микрофлоры. Адгезивная способность пробиотических бактерий – основное условие формирования нормальной собственной микрофлоры. Важно, что пероральные мультипробиотики (Лактобаланс) можно применять

при аллергии на молочные продукты и непереносимости лактозы. Они не содержат сахара, производных молока и казеина, консервантов и красителей. Пробиотические микроорганизмы, входящие в состав Лактобаланса, сохраняют стабильность при комнатной температуре в течение всего срока годности, не требуют хранения в холодильнике.

Данные исследований и клинический опыт свидетельствуют о высокой эффективности пробиотических препаратов в восстановлении нормального биоценоза влагалища.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность пероральных пробиотиков у женщин с лабораторно подтвержденными вагинальными инфекциями. Установлено, что на фоне приема пробиотиков *L.rhamnosus*, *L.reuteri* у 61,5% пациенток через шесть недель терапии достоверно восстановилась вагинальная микрофлора по сравнению с 26,9% пациенток, не принимавших пробиотики. Через 12 недель нормоценоз сохранялся у 51,1% женщин в группе пробиотиков и только у каждой пятой – в группе плацебо³⁵. Таким образом, назначение пероральных пробиотиков пациенткам с рецидивирующим бактериальным вагинозом ассоциируется с устойчивым восстановлением вагинальной микрофлоры, снижением риска рецидива и повышением приверженности лечению.

Подводя итог, И.Г. Шестакова отметила, что правильный и вовремя поставленный диагноз – залог успешного лечения вагинальных инфекций. Методы диагностики (рН влагалища, микробиологический посев, микроскопия мазка, тесты на ИППП, ПЦР в режиме реального времени) позволяют подтвердить диагноз и выбрать эффективное лечение с учетом комплаентности. ◻

³⁴ Regidor P.A., Sailer M. Open prospective study to evaluate the efficacy of a new vaginal pessary containing 300 mg tinidazole, 200 mg tioconazole and 100 mg lidocaine with a 3-day regime (Gynomax X[®]) in the treatment of vaginal infections due to bacterial vaginosis, candidiasis and mixed infections. Biomed. J. Sci. Tech. Res. 2018; 12 (5): 1–11.

³⁵ Vujic G., Jajac Knez A., Despot Stefanovic V., et al. Efficacy of orally applied probiotic capsules for bacterial vaginosis and other vaginal infections: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 168 (1): 75–79.

II Всероссийская педиатрическая ассамблея

21 октября 2023 года

«Холидей Инн Москва Лесная»
Москва, Лесная ул., 15



Регистрация

Реклама



• конференции • выставки • семинары •

Агентство медицинской информации «Медфорум» – ЭКСПЕРТ в области образовательных проектов для ВРАЧЕЙ различных специальностей, ПРОВИЗОРОВ и ФАРМАЦЕВТОВ. Мы работаем ПО ВСЕЙ РОССИИ!

• Москва • Астрахань • Волгоград • Воронеж • Дмитров • Калининград •
• Красноярск • Нижний Новгород • Одинцово • Оренбург • Подольск • Санкт-Петербург •
• Самара • Солнечногорск • Ставрополь • Ярославль •

Организация профессиональных медицинских форумов
для врачей, провизоров и фармацевтов.
Более 100 мероприятий в год в 25 регионах России!

Реклама

(495) 234 07 34

www.medforum-agency.ru

Холистический подход к лечению вагинальных инфекций. Как быстро помочь и предупредить рецидивы

Как отметил модератор симпозиума, заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Виктор Евсеевич РАДЗИНСКИЙ, патологические вагинальные выделения считаются основным поводом для обращения пациентки к врачу женской консультации.

В нашей стране женщина, страдающая патологическими белями, посещает в среднем четырех специалистов, прежде чем ей поставят правильный диагноз и назначат адекватное лечение.

Между тем современные научные достижения позволяют понять процессы взаимодействия человека с его собственным микромиром. Пришло осознание, что без нормальной влажной микробиоты немислима здоровая репродуктивная система. А без детального понимания, как устроен и функционирует микробиом человека, невозможно полноценное лечение.

Холистический подход позволяет проводить лечение более эффективно, с учетом состояния всего организма женщины в целом.

Практически половина россиянок страдают не только патологическими выделениями, но также сопутствующими состояниями: ожирением, анемией, дефицитом витамина D и другими патологиями.

Холистический подход заключается в том, чтобы лечить весь организм, подчеркнул профессор В.Е. Радзинский. Узконаправленное лечение не дает необходимого эффекта, проблему можно решить только комплексно.

Рецидивы вагинитов и вагинозов, разбор клинических случаев

Заместитель директора, ведущая отделением эндокринной гинекологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, директор Института репродуктивной медицины, профессор Елена Николаевна АНДРЕЕВА напомнила, что состав микробиоты/микробиома влагалища динамичен и претерпевает изменения на протяжении всего репродуктивного периода – от полового созревания до менопаузы, а также во время беременности¹.

В препубертатном периоде, когда уровень гликогена невысок, в микробиоте преобладают анаэробы, кишечная палочка, диптероиды, коагулазонегативные стафилококки.

В период полового созревания, с повышением уровня эстрогена, происходят пролиферация и созревание эпителиальных клеток влагалища с накоплением в них гликогена². Путем анаэробного гликолиза гликоген превращается в молочную кислоту, создающую во влагалище кислую среду (рН 3,5–4,5), способствующую развитию лактобацилл^{3,4}. До-

минирование лактобацилл уменьшается по мере снижения уровня эстрогена в постменопаузе^{2,3}.

Причин нарушения состава микробиоты влагалища множество: стресс, применение антибиотиков, гормональной терапии, эндокринные нарушения, инфекции половых путей, аллергические заболевания, снижение иммунной защиты организма, хронический запор, спринцевание, половой акт, частая смена половых партнеров, аногенитальные контакты, использование некоторых спермицидов, длительное маточное кровотечение, инородные тела во влагалище (тампоны, пессарии) и др.⁵

¹ Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. Front. Med. (Lausanne). 2018; 5: 181.

² Smith S.B., Ravel J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. J. Physiol. 2017; 595 (2): 451–463.

³ Aldunate M., Sribinovski D., Hearps A.C., et al. Antimicrobial and immune modulatory effects of lactic acid and short chain fatty acids produced by vaginal microbiota associated with eubiosis and bacterial vaginosis. Front. Physiol. 2015; 6: 164.

⁴ Nasioudis D., Beghini J., Bongiovanni A.M., et al. α -amylase in vaginal fluid: association with conditions favorable to dominance of lactobacillus. Reprod. Sci. 2015; 22 (11): 1393–1398.

⁵ Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция. Руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Status Praesens, 2014; 249–280.

XVII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

Стресс активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. В ответ на стресс запускается секреция кортикотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом, что стимулирует выработку адренкортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, а АКТГ в свою очередь высвобождает кортизол и норадреналин. Кортизол ингибирует связанное с эстрогеном созревание эпителия влагалища и накопление гликогена, что снижает уровень лактобацилл. Норадреналин действует синергически с иммунными медиаторами, усиливая высвобождение цитокинов⁶. Индуцированное стрессом повышение уровня кортизола и дезоксикортикостерона и связанное с этим уменьшение количества лактобацилл ухудшают вульвовагинальные симптомы инфекции.

Холистический подход к лечению рецидивирующих вагинитов и вагинозов профессор Е.Н. Андреева продемонстрировала на клинических примерах.

Клинический случай 1. Пациентка А., 38 лет, обратилась с жалобами на зуд во влагалище за несколько дней до начала менструации, творожистые выделения после полового акта. Жалобы появились четыре месяца назад. Менструации с 13 лет, безболезненные, по 5–7 дней каждые 28–30 дней. Беременности не было. Половой партнер постоянный. Контрацепция путем прерванного полового акта. Женщина работает воспитателем в детском саду, постоянно помогает коллегам, выходит в дополнительные смены, всегда остро

переживает события в жизни. Жалобы появились после переезда из другого города. С детства страдает атопическим дерматитом. Из анамнеза: по поводу зуда обращалась к гинекологу. При обследовании в мазке – 30–35 лейкоцитов (V), грибы. ПЦР на венерические инфекции – отрицательно. Дважды в течение месяца прошла пероральную терапию флуконазолом 150 мг. Поводом для обращения к специалисту стало отсутствие эффекта от ранее назначенного лечения.

При осмотре: вес – 52 кг, рост – 170 см, индекс массы тела (ИМТ) – 18 кг/м². Наружные половые органы развиты правильно, половые губы отечны, гиперемированы. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, выделения творожистые. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая гиперемирована. Матка не увеличена, подвижная, безболезненная при пальпации. Пациентке поставлен диагноз «рецидивирующий кандидозный вагинит, вульвит», назначена локальная терапия препаратом Ломексин (фентиконазол) в дозе 1000 мг во влагалище на ночь. Рекомендована консультация психотерапевта.

Почему был выбран именно Ломексин? Дело в том, что в последние годы отмечаются снижение чувствительности *Candida* spp. к флуконазолу, клотримазолу и повышение эффективности терапии фентиконазолом. Ломексин (фентиконазол) в отличие от аналогов активен в отношении *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*

и *C. krusei*, а также бактерий, с которыми *Candida* образует ассоциации, вырабатывая защиту против лекарственных агентов⁷.

Благодаря широкому спектру активности фентиконазол включен в клинические рекомендации большинства профессиональных медицинских обществ, в том числе Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE)⁸.

Большинство возбудителей вульвовагинальных инфекций существуют в организме в составе биоценоза. Существование ассоциаций грибов и бактерий в биоценозах – один из потенциальных механизмов рецидивирующего вульвовагинального кандидоза (ВВК). Фентиконазол (Ломексин) активен в отношении грибов рода *Candida*, *Trichomonas vaginalis*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* и других бактерий, являющихся частыми возбудителями микст-инфекций и причиной рецидивов⁹.

Как известно, основным критерием эффективности лечения ВВК является отсутствие рецидивов. После лечения препаратом Ломексин рецидивы отсутствуют у 83,6% женщин. После лечения клотримазолом данный показатель составляет 69,2%¹⁰.

Профессор Е.Н. Андреева обратила внимание коллег на связь стресса и гормональных изменений с воспалительными процессами во влагалище. Показано, что воспаление и иммунитет женской половой системы гормонозависимы и связаны с фазами менструального цикла¹¹. В настоящее время опре-

⁶ Padgett D.A., Glaser R. How stress influences the immune response. Trends Immunol. 2003; 24 (8): 444–448.

⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин от 10.04.2023, регистрационное удостоверение № ЛСП-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин от 03.08.2022, регистрационное удостоверение № ЛСП-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).

⁸ NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections. Oct 2019.

⁹ Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р. Кандидозный вульвовагинит: состояние изученности проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017; 17 (3): 108–111.

¹⁰ Lawrence A.G., Houang E.T., Hiscock E., et al. Single dose therapy of vaginal candidiasis: a comparative trial of fenticonazole vaginal ovules versus clotrimazole vaginal tablets. Curr. Med. Res. Opin. 1990; 12 (2): 114–120.

¹¹ Skala C.E., Petry I.B., Albrich S.B., et al. The effect of hormonal status on the expression of estrogen and progesterone receptor in vaginal wall and periurethral tissue in urogynecological patients. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 153 (1): 99–103.

делен защитный эффект эстрогенов против коронавирусной инфекции¹².

Установлена прямая корреляция между весом женщины и риском развития вагинита. Высокий ИМТ увеличивает вероятность первичного эпизода вагинита и его рецидивирования, особенно на фоне эпигенетических проблем¹³.

Клинический случай 2. Пациентка О., 26 лет, обратилась к специалисту по поводу частых обострений вагинита, нерегулярности менструации по типу задержек до трех месяцев, мажущих кровянистых выделений в дни предполагаемой менструации, роста волос вдоль белой линии живота, акне на лице, невозможности снизить вес.

Менструации с 13 лет, нерегулярные. В 17 лет по поводу задержек принимала комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с ципротерона ацетатом и 35 мкг этинилэстрадиола в течение четырех месяцев. На фоне лечения отмечала прибавку веса на 9 кг, после чего лечение самостоятельно отменила. После отмены КОК вновь начались задержки, но лекарственные средства не принимала и к врачам не обращалась. Периодически соблюдала диету, однако после снижения веса на фоне расширения рациона питания вес снова увеличивался. Режим питания нерегулярный, физической нагрузки нет. Работает удаленно (из дома). Половая жизнь с 17 лет, без предохранения в течение последних двух лет, беременностей не было.

При осмотре: вес – 108 кг, рост – 165 см, ИМТ – 39,7 кг/м². Наружные половые органы развиты правильно, клитор несколько гипертрофирован, оволосение по мужскому типу. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, выделения желтоватые, густые, обильные. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая оболочка гиперемирована, эрозирована. Матка не увеличена, глубокая пальпация затруднена. Придатки пальпаторно не определяются.

Предварительный диагноз: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), хронический вагинит, цервицит, ожирение 2-й степени. Пациентке провели дополнительное обследование, включавшее глюкозотолерантный тест с 75 г безводной глюкозы; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с измерением яичников в трех проекциях, мазки на флору и онкоцитологию, ПЦР на хламидии, микоплазму генитальную, трихомониаз, гонорею.

По результатам обследования пациентке рекомендована консультация диabetолога для исключения сопутствующих осложнений сахарного диабета (возможная стартовая терапия метформином и медикаментозная терапия ожирения). В качестве местной терапии неспецифического вагинита назначен препарат Тержинан по одной таблетке во влагалище на ночь в течение десяти дней¹⁴. Кроме того, больной рекомендовано после снижения веса на 10% от исходного решить вопрос о возможности применения

патогенетической терапии СПКЯ (КОК, гестагены) в отсутствие сосудистых осложнений диабета.

Как отметила профессор Е.Н. Андреева, в данном случае сочетаются ожирение и нарушение углеводного обмена, что является фактором риска развития рецидивирующих неспецифических вагинитов.

Ожирение обуславливает более высокую концентрацию эстрогенов из-за их синтеза в жировой ткани. Доказано, что эти эстрогены не влияют на экспрессию прогестероновых и эстрогеновых рецепторов ни во влагалище, ни в периуретральной ткани¹¹. У женщин с ожирением «особенный» бактериальный вагиноз (БВ). По данным проекта Contraceptive CHOICE (n = 5918), «вагинальные нарушения» имеют место у 35% женщин с ожирением¹⁵.

Чем выше индекс НОМА (Homeostatis Model Assessment), тем выше риск дисбиоза во влагалище, первичного и рецидивирующего ВВК¹³. Следует помнить о стрессогенной гиперпролактинемии, ведь гиперпролактинемия в результате хронического стресса может нарушить целостность вагинально-эпителиального барьера и придать дополнительный стимул рецидивирующему БВ¹⁶. Фактором риска развития тяжелых, рецидивирующих форм дисбиоза влагалища является дефицит витамина D¹⁷. Негативное влияние на микробиом влагалища способны оказывать глюкокортикостероиды: при их длительном применении частота ВВК выше¹⁸. Изменения

¹² Wang Z.P., Hua M., Jiu T., et al. Biofunctional roles of estrogen in coronavirus disease 2019: beyond a steroid hormone. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 1003469.

¹³ Akimoto-Gunther L., Bonfim-Mendonça Pde S., Takahachi G., et al. Highlights regarding host predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158870.

¹⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2022, регистрационное удостоверение № ЛП-№(001203)-(ПГ-РУ) от 13.09.2022 (таблетки вагинальные).

¹⁵ Brookheart R.T., Lewis W.G., Peipert J.E., et al. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019; 220 (5): 476.e1–476.e11.

¹⁶ Li X., Liu X., Yu S. Psychological stress-derived prolactin modulates occludin expression in vaginal epithelial cells to compromise barrier function. *Cell Physiol. Biochem.* 2015; 37 (1): 153–161.

¹⁷ Donders G.G.G., Bellen G., Grinceviciene S., et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. *Res. Microbiol.* 2017; 168 (9–10): 845–858.

¹⁸ Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T., et al. Vulvovaginal candidiasis: epidemiology, microbiology and risk factors. *Crit. Rev. Microbiol.* 2016; 42 (6): 905–927.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

во влагалищной флоре из-за снижения эстрогенов по совершенно разным причинам могут привести к колонизации грамотрицательными палочками, которые в свою очередь провоцируют развитие местных симптомов раздражения как уропатогены.

Изменения относительного количества лактобацилл связаны с уровнем эстрогена и гликогена. В репродуктивном периоде уровень эстрогена и гликогена меняется в течение менструального цикла, что может частично объяснить различия микробиоты у женщин в разные периоды жизни¹⁹.

Сегодня нельзя рассматривать проблему нормализации влагалищного статуса без оценки качества жизни женщины, соматического анамнеза и сексуального здоровья пары. По оценкам, свыше 90% случаев вагинитов – БВ, ВВК, трихомоноз и аэробный вагинит. При этом преобладают смешанные инфекции.

Клинический случай 3. Пациентка С., 29 лет, обратилась к специалисту по поводу слизистых выделений из половых путей в течение двух месяцев, нерегулярные менструации на протяжении последних пяти лет. Менструации с 12 лет, регулярные. В 21 год стала увлекаться правильным питанием и спортом. Занимается в спортзале четыре раза в неделю по два часа, три раза в неделю посещает бассейн и сауну (использует полотенце, выдаваемое в фитнес-клубе). Периодически возникают задержки менструации до трех недель. Принимает спортивные добавки. Полгода назад прошла обследование по поводу дисфункции, однако гормональный профиль оказался без особенностей, тестостерон в пределах нормы. Половую жизнь отрицает.

Месяц назад обратилась к гинекологу. При обследовании в мазке на флору: до 30 лейкоцитов (V), скудное количество палочек, единичные кокки; гонококки, трихомонады и ключевые клетки не обнаружены. Фемофлор-16: лактобактерии – 10^7 КОЕ/мл, энтеробактерии – 10^3 КОЕ/мл, микоплазмы и уреоплазма не обнаружены. Прошла курс терапии метронидазолом и миконазолом с временным успехом, обратилась к специалисту повторно в связи с рецидивом.

При осмотре: вес – 55 кг, рост – 169 см, ИМТ – $19,3 \text{ кг/м}^2$. Наружные половые органы развиты правильно. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, выделения слизистые, умеренные. Шейка матки цилиндрической формы, слизистая оболочка гиперемирована. Матка не увеличена, подвижная, при пальпации безболезненная.

Пациентке поставлен диагноз «хронический вагинит, цервицит и другие виды дисфункции яичников». Даны гигиенические рекомендации по интимной гигиене в бассейне и спортклубе, рекомендации по дозированию физических нагрузок, увеличению в рационе жиров животного происхождения (слишком высокие физические нагрузки при низком калориметраже вызывают определенный стресс в организме).

Пациентке назначили десятидневный курс терапии препаратом Тержинан по одной таблетке во влагалище на ночь.

Тержинан – препарат с широким спектром действия и отсутствием системного влияния¹⁴. В исследовании оценивали чувствительность 516 штаммов, выделенных из влагалища женщин репродуктивного возраста, к препарату Тержинан²⁰. Большинство изолятов

G. vaginalis и *A. vaginae* оказались чувствительны к нему, что коррелирует с данными о высокой эффективности препарата Тержинан при БВ. *S. albicans* также чувствительна к препарату как в цельном виде, так и в 10- и 100-кратном разведении. Зафиксирован 100%-ный эффект в отношении всех тестированных грамотрицательных микроорганизмов, включая бактерии семейства *Enterobacteriaceae*. Отмечалась высокая чувствительность стафилококков, в том числе *S. aureus*, и *Actinomyces urogenitalis*. Профессор Е.Н. Андреева перечислила преимущества местной терапии: минимальный риск побочных реакций, простота и удобство применения, отсутствие противопоказаний (кроме индивидуальной непереносимости). Местная терапия предпочтительна при банальной неспецифической инфекции, сочетании с грибковой инфекцией или БВ. Доказано, что комбинированное применение при вагинитах и вагинозах интравагинально противовоспалительного компонента и стероида в течение нескольких дней дает положительный эффект. Входящий в состав комбинированного препарата Тержинан преднизолон натрия метасульфобензоат характеризуется отсутствием системного эффекта (что обеспечивает высокий профиль безопасности), служит субстратом для синтеза эндогенного эстрогена, нормализует секрецию иммуноглобулина А, улучшает местный гуморальный иммунитет, микроциркуляцию в слизистой оболочке влагалища, уменьшает экссудацию, способствует синтезу гликогена, формированию собственной влагалищной микробиоты, улучшает проникновение в ткани антибактериальных компонентов²¹. Тержинан ассоци-

¹⁹ Stumpf R.M., Wilson B.A., Rivera A., et al. The primate vaginal microbiome: comparative context and implications for human health and disease. *Am. J. Phys. Anthropol.* 2013; 152 Suppl 57: 119–134.

²⁰ Савичева А.М., Спаськова Е.В. Действие комбинированного препарата Тержинан® на микроорганизмы, выделенные из урогенитального тракта женщин. *Опыт in vitro. Журнал акушерства и женских болезней.* 2017; 66 (5): 21–26.

²¹ Мамчур В.И., Дронов С.Н. Тержинан глазами фармаколога: инновационный подход к терапии вагинитов различного генеза. *Медицинские аспекты здоровья женщины.* 2015; 9 (95): 50–57.

ируется с более быстрым клиническим эффектом и меньшим риском рецидива.

Другой входящий в состав препарата Тержинан компонент – нистатин улучшает ультраморфологию слизистой оболочки влагалища, играет важную роль в защите от *C. albicans* за счет усиления регуляции клеточного ответа, связанного с интерфероном гамма, сигнального

пути интерлейкина 17 и, возможно, посредством усиления иммунитета. Эти эффекты усиливают иммунный ответ слизистой оболочки влагалища против *C. albicans* и защищают ультраструктуру вагинального эпителия при ВВК²².

В сравнительном исследовании А.В. Савичевой и соавт. (2004) показано, что поликомпонентный препарат местного действия Тер-

жинан более эффективен в терапии ВВК, чем монокомпонентные препараты²³.

Завершая выступление, профессор Е.Н. Андреева констатировала, что правильное ведение пациенток с выделениями из половых путей предполагает выявление возбудителя и подбор оптимального лечения с учетом вероятности коморбидной патологии и психологического статуса.

Диагностика генитальных инфекций: что обязательно учитывать, что вычеркнуть

По словам заслуженного деятеля науки РФ, руководителя лаборатории микробиологии Научно-исследовательского института (НИИ) акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессора Алевтины Михайловны САВИЧЕВОЙ, причины обращений к врачу по поводу вагинальных выделений могут быть связаны с БВ, вульвовагинитом (кандидозным, трихомонадным, бактериальным) или цервицитом (гонорейным, хламидийным, неспецифическим).

Возможна ли эмпирическая терапия? Как известно, она применяется до подтверждения окончательного медицинского диагноза или без полного понимания этиологии и направлена против предполагаемой, наиболее вероятной причины инфекционного заболевания. Раннее начало борьбы с инфекцией позволяет минимизировать проявления заболевания и риск осложнений.

Комбинированный препарат Тержинан давно и успешно применяется в клинической практике,

в том числе для эмпирической терапии.

В многоцентровом исследовании D.B. Mian и соавт. (2022) оценивали эффективность комбинации тернидазола, неомицина сульфата, нистатина, преднизолона при синдромальном ведении вагинитов²⁴. В нем приняли участие 233 женщины с диагнозом вагиноза и вагинита. Из них 200 женщин были обследованы, и только по результатам лабораторного исследования они смогли принимать комбинированный препарат. 33 пациентки получили эмпирическую терапию исследуемой комбинацией. Продемонстрирована высокая эффективность терапии вагинитов указанной комбинацией.

Важно, что в группе эмпирической терапии купирование симптомов наблюдалось уже через 2,6 дня. Во всех группах отмечалась удовлетворенность терапией: 97,3% пациенток остались довольны лечением.

Результаты исследования, проведенного под руководством профессора В.Е. Радзинского, подтвердили целесообразность

использования эмпирической терапии препаратом Тержинан у женщин с вагинитом²⁵. Согласно полученным данным, Тержинан показал высокую эффективность в качестве эмпирической терапии вагинита: у 96,5% женщин отсутствовали клинические симптомы и нормализовался характер выделений; у 97% количество лейкоцитов в мазке достигло 0–3 в поле зрения; у всех пациенток наблюдались элиминация патогенной флоры (Фемофлор-16) и тенденция к увеличению количества лактобактерий.

Лабораторная диагностика вульвовагинальных инфекций представляется несколькими методами: микроскопическим, культуральным (бактериологическим) и молекулярным (Флороценоз, Фемофлор-16). Исследование на инфекции урогенитального тракта нужно начинать с оценки микробиоценоза влагалища, цервикального канала и уретры.

При исследовании вагинального мазка необходимо обращать внимание на отношение лейкоцитов к эпителию, наличие лактобацилл, ключевых клеток, дрожжеподобных грибов, трихомонад. Нормой считается соотношение лейкоцитов к эпителию 1:1. О наличии

²² Zhang X., Li T., Chen X., et al. Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. BMC Microbiol. 2018; 18 (1): 166.

²³ Савичева А.М. Оценка действия препарата тержинан на дрожжеподобные грибы рода *Candida* и вагинальные лактобациллы in vivo и in vitro. Практикующий врач. 2004; 3: 43–46.

²⁴ Mian D.B., Loué V.A.S., Angoi A.V., et al. Efficacy of ternidazole-neomycin sulfate-nystatin and prednisolone association in syndromic management of vaginitis in low and middle incomes countries. Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol. 2022; 11 (3): 670–675.

²⁵ Радзинский В.Е., Ануфриева В.Г., Белнина А.А. и др. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин репродуктивного возраста в рутинной клинической практике. Акушерство и гинекология. 2020; 2: 160–168.

XVII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

вагинита свидетельствует соотношение лейкоцитов к эпителию 5:1 и более. При этом общее число лактобацилл снижено, преобладают другие микроорганизмы, ключевые клетки отсутствуют. Для цервикального канала и уретры наличие лейкоцитов в норме составляет менее десяти в поле зрения.

Экспериментальные исследования *in vitro* показывают, что *Lactobacillus crispatus* может препятствовать колонизации *Candida* более эффективно, чем *L. iners*, за счет большего производства молочной кислоты.

Клинический случай 1. Пациентка Ц., 37 лет, лечится от ВВК у акушера-гинеколога и гастроэнтеролога, планирует беременность. В НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта пациентке проведено тщательное лабораторное исследование. Результаты исследования: дрожжевые клетки, псевдомицелий отсутствует, много лактобацилл, особенно *L. iners*, грибы рода *Candida*, как правило *C. glabrata*. На основании данных обследования пациентке назначили однократный прием Ломексина 1000 мг вагинально.

Диагностика ВВК предполагает при наличии клинических проявлений вульвовагинальной инфекции выполнение микроскопического исследования. При выявлении бластоспор, псевдогрибов необходимо провести ПЦР-тест и определить вагинальный pH. Если pH влагалищных выделений выше 5, следует подумать о другой инфекции, например БВ. Наличие более трех острых случаев ВВК за последние 12 месяцев свидетельствует о рецидивирующем характере заболевания.

Докладчик продемонстрировала актуальность дифференцированного подхода к лечению на примере.

Клинический случай 2. Пациентка В., 45 лет. Проведение экстракорпорального оплодотворения в течение 20 лет – без эффекта. Во время прохождения профилактического осмотра выявлена *G. vaginalis*. Назначено лечение. «Проведенные нами микроскопическое исследование и ПЦР-тест показали отрицательный результат в отношении *G. vaginalis*. В лечении нет необходимости», – констатировала эксперт. БВ можно диагностировать, только если концентрация *G. vaginalis* выше 10^6 ГЭ/мл.

Клинический случай 3. Пациентка К., 46 лет, лечится по поводу БВ. По данным ПЦР в режиме реального времени (Фемофлор-16), лактобацилл мало, в основном *G. vaginalis* и другие анаэробы, соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1. Микроскопическое исследование не выявило ключевых клеток, возможны псевдоключевые клетки. Это пример так называемого небопленочного БВ или умеренного анаэробного дисбиоза влагалища. В данном случае можно назначить препарат Тержинан в обычном режиме с последующим использованием лактобацилл.

Клинический случай 4. Пациентка С., 34 года, беременность – 37 недель. Клинически здорова. Врач настаивает на лечении по поводу уреаплазм. Данные микроскопического исследования: соотношение лейкоцитов к эпителию менее 1:1 на фоне превалирования лактобацилл, уреаплазма в мазке – 10^4 КОЕ/мл. В лечении нет необходимости.

Критериями диагностики аэробного вагинита (АВ) считаются соотношение лейкоцитов к эпителию 10:1 и более, преобладание других микроорганизмов, выраженный аэробный дисбиоз (Фемофлор-16). Для лечения пациенток с АВ и БВ лучше использовать местные антибиотики, а не системные. Последние показаны

при выявлении стрептококка группы В, *S. aureus*.

Предпочтение отдается комбинированным препаратам, содержащим антибиотик (инфекционный агент), стероид, действующий на воспалительный компонент, и, возможно, эстроген (атрофический компонент), а при наличии *Candida* – противокандидозный препарат.

Препарат Тержинан содержит оптимальную комбинацию компонентов для лечения вагинитов:

- тернидазол 0,2 г оказывает трихомоноцидное действие, активен в отношении анаэробных бактерий, в частности гарднерелл;
- неомицин 0,1 г действует бактерицидно на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы;
- нистатин 100 000 МЕ высокоэффективен в отношении грибов рода *Candida*;
- преднизолон MSB 0,003 оказывает выраженный противовоспалительный, противоаллергический, противоэкссудативный эффекты, что ускоряет действие антимикробных компонентов.

В российском исследовании оценивали эффективность препарата Тержинан в терапии вульвовагинальных инфекций. В исследовании приняли участие 307 пациенток в возрасте от 17 до 54 лет. Клинический и микробиологический контроль после десятидневного курса лечения осуществлялся в течение шести месяцев²⁶.

Тержинан продемонстрировал быстрый клинический эффект при вагинитах разной этиологии. Показано, что при неспецифическом вульвовагините препарат обеспечивает наиболее быстрый клинический эффект (купирование жалоб ко вторым-третьим суткам). При БВ клинический эффект от лечения достигается быстрее, чем микробиологическое

²⁶ Стрижаков А.Н., Буданов П.В. Лечение вульвовагинальных инфекций с позиций доказательной медицины. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015; 14 (1): 69–74.

выздоровление. При ВВК микробиологический эффект наступает раньше, чем клинический.

Увеличение роли *C. non-albicans* при ВВК требует от современных антимикотиков эффективности в отношении более широкого спектра *Candida*²⁷.

Все более распространенной становится устойчивость *C. albicans* к азолам. Во влагалище микроорганизмы – возбудители патологического процесса окружают себя внеклеточными матрицами, формируя биопленки. *Candida* образует ассоциации с бактериями, что повышает ее резистентность к традиционной антимикробной терапии. Более чем у 23% женщин наблюдается резистентность к флуконазолу^{27,28}.

В большинстве современных международных рекомендаций для лечения ВВК предусмотрен фентиконазол.

При неосложненном ВВК фентиконазол назначают в дозе 600 мг/сут. Фентиконазол – действующее вещество препарата Ломексин – обладает высокой активностью против максимального спектра грибов рода *Candida* и ассоциированных с ними бактерий²⁸. Профессор А.М. Савичева привела еще один пример рационального подхода к диагностике и лечению. *Клинический случай 5*. Пациентка Т., 32 года. В течение трех лет лечится от ВВК флуконазолом, который сначала принимала ежедневно в течение шести месяцев. Теперь самостоятельно покупает препарат и принимает во время рецидива заболевания. Обратилась за консультацией в НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта с клинически выраженным ВВК. Результаты исследования микробиоценоза влагалища показали соотношение

лейкоцитов к эпителию 15:1, наличие кандид, лактобацилл, стрептококков и стафилококков, что послужило основанием для установления диагноза смешанного вульвовагинита.

Пациентке назначили препарат Ломексин 600 мг № 2 с интервалом три дня или Ломексин 1000 мг однократно, для купирования зуда – крем Ломексин на вульву.

Резюмируя сказанное, профессор А.М. Савичева отметила, что эмпирическая терапия вульвовагинальных инфекций возможна, особенно при использовании комбинированных препаратов.

Препарат Тержинан следует использовать для лечения БВ, АВ, ВВК и смешанных инфекций, а также в качестве эмпирической терапии.

Ломексин считается препаратом выбора при ВВК, в том числе вызванном *C. albicans* и *C. non-albicans*.

Вульвовагинальный кандидоз излечим? Дифференцированный подход к лечению острого и хронического ВВК

По словам руководителя отдела гинекологии и эндокринологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, профессора Натальи Игоревны ТАПИЛЬСКОЙ, актуальность проблемы ВВК обусловлена неуклонным ростом распространенности кандидозной инфекции и высоким уровнем рецидивирования заболевания.

Анализ распространенности ВВК по 11 странам показал, что каждая четвертая женщина репродуктивного возраста не менее одного раза обращается к специалисту по поводу ВВК. По данным Всемирной организации здравоохранения, у 8% женщин имеет место рецидивирующий кандидозный вульвовагинит.

Именно с высоким уровнем заболеваемости и рецидивирования связан непрекращающийся интерес к ВВК: только в 2023 г. этой проблеме было посвящено свыше 90 публикаций.

Профессор Н.И. Тапильская озарила участников симпозиума с результатами многоцентрового исследования эффективности и безопасности препарата Ломексин 600 мг при неосложненном ВВК (ЛИРА)²⁹.

В исследовании участвовали 125 женщин в возрасте от 19 до 45 лет с клиническим диагнозом неосложненного ВВК, подтвержденного клинико-лабораторными методами. При оценке симптомов ВВК на скрининге (визит 1) 99% пациенток отмечали наличие

выделений, 95% – зуд в области вульвы, 80% – жжение в области вульвы и влагалища, 59% – боль различной степени выраженности. У 98% пациенток выявлена локальная реакция. Индекс воспаления составил 99%.

Пациентки принимали препарат Ломексин 600 мг, капсулы вагинальные, по схеме: одна капсула интравагинально на первом визите, вторая капсула – через три дня. При полном исчезновении симптомов через три дня пациентки могли не использовать вторую капсулу. Пациентки фиксировали в дневнике динамику самочувствия, симптомов ВВК, переносимости препарата, дату применения первой и при необходимости второй капсулы препарата Ломексин 600 мг. Эффективность и безопасность терапии оценивали через 14 дней (визит 2) и через три месяца после лечения (визит 3).

²⁷ Mohammadi F., Hemmat N., Bajalan Z., Javadi A. Analysis of biofilm-related genes and antifungal susceptibility pattern of vaginal *Candida albicans* and non-*Candida albicans* species. *Biomed. Res. Int.* 2021; 2021: 5598907.

²⁸ Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu. Rev. Microbiol.* 2002; 56: 187–209.

²⁹ Байрамова Г.Р., Савичева А.М., Тапильская Н.И. и др. Эффективность и безопасность применения препарата фентиконазол в терапии неосложненного вульвовагинального кандидоза. *Акушерство и гинекология.* 2023; 5: 124–131.

ТЕРЖИНАН

эмпирическая терапия вагинитов¹

- ▶ Максимальный спектр действия на основных возбудителей вагинитов²
- ▶ Минимальное количество рецидивов после терапии³
- ▶ Возможно применение во время беременности и в период лактации²
- ▶ Показан для профилактики урогенитальных инфекций перед гинекологическими операциями²



Краткая общая характеристика лекарственного препарата Тержинан

Качественный и количественный состав Действующие вещества: неомицин + нистатин + преднизолон + теризидозол. Каждая вагинальная капсула содержит 65 000 ЕД неомицина (в виде неомицина сульфата), 100 000 ЕД нистатина, 3,0 мг преднизолона (в виде преднизолона натрия метасульфобензоата), 200 мг теризидозола. **Показания к применению** Лечение вагинитов, вызванных чувствительными к препарату миксородами, в т.ч. бактериальным вагинитом, трихомонадой влагалища, вагинитом, вызванным грибами рода *Candida*, смешанным вагинитом. Профилактика урогенитальных инфекций/вагинитов, в том числе: перед гинекологическими операциями; перед родами и абортom; до и после установки интравагинальных средств; до и после диатермокоагуляции шейки матки; перед гистерографией. **Противопоказания** Гиперчувствительность к теризидозолу, неомицину, нистатину, преднизолону или к любому из вспомогательных веществ. **Особые указания и меры предосторожности при применении** В случае лечения вагинитов, трихомонады рекомендуется одновременно лечение половых партнеров. Не следует прекращать лечение во время менструации. **Фертильность, беременность и лактация** **Беременность** Возможно применение препарата с 3 триместра беременности. Применение препарата в первом триместре беременности возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для плода. **Лактация** Применение препарата в период лактации возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает риск для младенца. **Нежелательные реакции** **Реакции нежелательных реакций** Чувство жжения, зуд и раздражение во влагалище (особенно в начале лечения). В отдельных случаях возможны аллергические реакции. **Держатель регистрационного удостоверения** Франция. Лаборафарм Биуар-Фармадаль, 70 avenue de Жюльервиль де Голь, Иммельль-де-Вальсеин, 93800 Понти. Тел.: 09 33 1 45 19 10 00; факс: 09 33 1 47 31 44 08; e-mail: LBR-PV-Info@medlacosorbati.com. Номер регистрационного удостоверения: ЛП №0012031 (FR-RUS). Дата первой регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации) Дата первой регистрации: 13.09.2002.

Перед назначением ознакомиться с полным текстом общей характеристики лекарственного препарата. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

1. Радзинский В.Е. и соавт. Эмпирическая терапия вульвовагинитов у женщин в routine клинической практике. *Акушерство и гинекология*, №2, 2002; 2. Общая характеристика лекарственного препарата Тержинан от 13.09.2002. <http://rusfic.com/ru/>; 3. Проктолова В.Н., Мокжанинская Е.А. Лечение вульвовагинитов и вагинитов: клинико-лабораторная эффективность. *Гинекология*, 2013; 4: 4-9

ЛОМЕКСИН

АНТИМИКОТИК
ПРОЛОНГИРОВАННОГО
ДЕЙСТВИЯ¹

активный против всех видов кандиды
и ассоциированных бактерий²

- ▶ Отсутствие резистентности^{3,4}
- ▶ Длительная антирецидивная защита⁵

Ломексин способен справиться с молочницей*
с помощью 1 вагинальной капсулы²



РУ ЛС-002508 от 29.12.2011
Ишем для вагинального и наружного применения
РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные)

www.lomexin.ru

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин

Состав на 1 капсулу: фентиконазол нитрат 600 мг или 1000 мг. **Состав на 100 г крема:** фентиконазол нитрат 2,00 г. **Показания к применению:** Ломексин капсулы: вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомонадоз, Ломексин крем: грибовые заболевания кожи, вызванные дерматофитами (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*), дрожжеподобными грибами (*Candida spp.*), а также *Phytonectria obovata* и *P. ovale*; дерматомикозы лица, дерматофития туловища, тахова дерматофития, дерматофития кистей, дерматофития стоп; кандидоз кожи (лепторинный кандидоз; кандидоз кожных складок; межпальцевый кандидоз стоп и кистей; кандидоз кожи половых органов (бalanит, вульвит); стригущий лишай (вызванный *Trichophyton rubrum* и *P. ovale*); вульвовагинальный кандидоз, вагинальный трихомонадоз. **Противопоказания:** Ломексин капсулы и крем: повышенная чувствительность к фентиконазолу и другим компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. Препарат нельзя применять во время менструации (при интравагинальном применении), Ломексин капсулы: антирецидивная реакция на оральные осы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** противомикозный. **Условия отпуска:** Ломексин капсулы: капсулы вагинальные 600 мг – отпускают без рецепта. Капсулы вагинальные 1000 мг – отпускают по рецепту. Ломексин крем: отпускают без рецепта. **Производители:** Ломексин капсулы: Катамент Италия С.П.А., Виа Непулунесе км 20 100, 04011 Априлия (Латина), Италия. Ломексин крем: Рекордати химическая и фармацевтическая индустрия С.П.А., Виа Маттео Чивитале 1, 20148 Милан, Италия. **Зарегистрировано:** МЗ РФ, РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем).

Больше подробных сведений о препарате, показаниях, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержится в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные), РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения).

Перед назначением ознакомиться с полным текстом инструкции по медицинскому применению. Материал предназначен для специалистов здравоохранения.



Список литературы:
1. Pelli P. et al. *Journal of Dermatology* 1999; 11(3):2-42; 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ломексин РУ ЛСР-008990/10 от 31.08.2010 (капсулы вагинальные); РУ ЛС-002508 от 29.12.2011 (крем для вагинального и наружного применения); 3. Малова И. С., Кузнецова Ю. А. Вестник дерматологии и венерологии, 2015, 2:68-75; 4. Воронина О. А. и соавт. Успехи современного естествознания - 2015 - №9 - с. 21-5; 5. *Antifungal 5 in 1* *Antibiotic Agents Chemother* 2009 May;53(5):719-4; * Молочница - вульвовагинальный кандидоз

РЕКЛАМА

Организация, принимающая претензии «ООО Русфик»:
123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. ИАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com, www.rusfic.ru



Согласно результатам исследования, через 14 дней после интравагинального применения препарата Ломексин 600 мг у 97% пациенток исчезли выделения, у 98% – зуд. Жжение и боль отсутствовали. Значимое уменьшение объективных признаков ВВК (выделения, отек, эритема) через 14 дней применения препарата сохранялось и через три месяца после лечения. По данным теста Микозоскрин, через 14 дней после интравагинального применения препарата Ломексин дрожжеподобные грибы рода *Candida* не выявлялись у 94% пациенток, через три месяца после лечения они отсутствовали у 93% пациенток.

Локальная воспалительная реакция по результатам теста Иммуновантекс через 14 дней после терапии препаратом Ломексин отсутствовала у 89% пациенток.

Препарат Ломексин 600 мг, капсулы вагинальные, показал отличную переносимость. 95% пациенток оценили переносимость препарата как очень хорошую, 5% – как хорошую. Только в 1,6% случаев зарегистрированы нежелательные явления в виде жжения в вульвовагинальной области на второй день после применения второй капсулы препарата.

Более четверти женщин (26%) отметили полное исчезновение симптомов ВВК через три дня и приняли решение не продолжать прием препарата. Пациентки, решившие использовать вторую капсулу, имели более выраженные субъективные признаки ВВК.

Эффективность излечения в обеих группах была сопоставима – 94 и 93% излечения на 14-й день и через три месяца после применения одной и двух капсул препарата соответственно.

Таким образом, согласно результатам исследования, препарат Ломексин 600 мг, капсулы вагинальные, характеризуется высокой

эффективностью, переносимостью и безопасностью при неосложненном ВВК. Результаты исследования ЛИРА соотносятся с данными предыдущих исследований, показавших высокую эффективность фентиконазола при ВВК.

Профессор Н.И. Тапильская акцентировала внимание коллег на роли эстрогенов в регулировании восприимчивости к ВВК. Эстрогены повышают содержание гликогена в эпителиоцитах, усиливают avidность вагинального эпителия к грибам, оказывают прямое стимулирующее воздействие на рост грибов, что отражается клинически.

Наиболее восприимчивы к ВВК женщины репродуктивного возраста и в периоде постменопаузы, принимающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ). В открытом проспективном исследовании оценивали эффективность и безопасность сочетания двух форм препарата Ломексин (вагинальный крем 2% и капсулы вагинальные 1000 мг) в терапии женщин с рецидивирующим ВВК в периоде перименопаузы³⁰.

В исследование были включены 45 пациенток в перименопаузе с рецидивирующим ВВК. Все ранее получали противогрибковую терапию без прекращения МГТ. У женщин были обнаружены грибы рода *Candida*: у 84,4% – *C. albicans*, у 15,6% – *C. glabrata*. Пациентки также страдали коморбидными патологиями (заболевания щитовидной железы, бронхиальная астма, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, ожирение, СПКЯ, гиперпролактинемия и др.). Не случайно ВВК обозначают как иммунопатологию из-за негативного влияния сниженного иммунитета на прогрессирование заболевания.

Практически у всех пациенток к 7–10-му дню после применения препарата Ломексин разрешились

все проявления рецидивирующего ВВК. Через день применения препарата в двух формах симптомы заболевания отсутствовали у 95,6% женщин. Через десять дней у 95,6% пациенток при микроскопическом и культуральном исследовании содержимого влагиалища дрожжеподобные грибы отсутствовали. Через месяц и три месяца после лечения эффективность препарата составила 88,9%.

Результаты исследования подтверждают данные о высокой эффективности и низком риске рецидива при сочетанном применении препарата Ломексин 1000 мг, капсулы вагинальные, и Ломексин, вагинальный крем 2%.

По словам профессора Н.И. Тапильской, часть половых партнеров-мужчин страдают кандидозным баланопоститом, который характеризуется эритематозными участками на головке члена в сочетании с зудом и раздражением. Этим мужчинам также рекомендовано лечение местными противогрибковыми средствами для купирования симптомов заболевания. Эксперт затронула тему лечения вульвовагинальных инфекций у беременных. Около 30–40% беременных страдают ВВК. У каждого пятого ребенка, рожденного инфицированной матерью, развивается оральная кандидоз. В 25% случаев причиной патологических выделений из половых путей у беременных может быть смешанная инфекция. Доказано, что Тержинан эффективен в предупреждении рецидивов при вагинитах различной этиологии. Тержинан – единственный комбинированный препарат, разрешенный к применению у беременных со второго триместра. Отсутствие системного эффекта Тержинана доказано в исследовании с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии³¹.

³⁰ Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз у женщин в перименопаузе. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023; 1: 38–45.

³¹ Кузнецова А.Н., Илларионова Е.А., Федорова Г.А. Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе таблеток «Тержинан». Байкальский медицинский журнал. 2013; 116 (1): 68–71.



ИНТЕРНЕТ-МАГАЗИН НОВИНОК
МЕДИЦИНСКОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

MBOOKSHOP

WWW.MBOOKSHOP.RU



Нужна медицинская книга?

Закажите:

- на сайте www.mbookshop.ru
- по телефону 8 (967) 026-11-09
- по эл. почте zakaz@medcongress.ru

У НАС ДЕШЕВЛЕ!

СРАВНИТЕ ЦЕНЫ

И УБЕДИТЕСЬ

САМИ!



Вагинальные инфекции: лечебно-диагностические алгоритмы. От доказательной медицины к клиническим примерам

Инфекционно-воспалительные заболевания и дисбиотические состояния женских половых органов по-прежнему лидируют в структуре гинекологической патологии, их частота не имеет тенденции к снижению.

Рассмотрению оптимальных лечебно-диагностических алгоритмов ведения пациенток с вагинальными инфекциями был посвящен симпозиум, состоявшийся в рамках XVII Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». Особый акцент был сделан на применении перорального пробиотика Дуожиналь и интравагинального пробиотика Лактожиналь в целях повышения эффективности лечения вагинальных инфекций и снижения частоты рецидивов заболевания.

Вагинальное здоровье. *Primum non nocere!*

Расширение знаний о микробиоте органов женской репродуктивной системы и внедрение новых технологий диагностики изменили взгляд на целесообразность ряда вмешательств. По словам профессора кафедры акушерства и гинекологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н. Светланы Ивановны РОГОВСКОЙ, микромир бактерий продолжает исследоваться, но роль облигатной микрофлоры и pH вагинальной среды хорошо изучены. В состав нормальной микрофлоры влагалища входят разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы с преобладанием лактобацилл (*Lactobacillus* spp.). Благодаря стабильному составу нормальной микробиоты предотвращается заселение влагалища патогенными микроорганизмами и чрезмерное заселение условно-патогенными бактериями. Лактобациллы выполняют основную защитную функцию вагинального биотопа, конкурентно связываясь с эпителиальными клетками слизистой оболочки влагалища и препятствуя адгезии бактерий и грибов. Кроме того, лактобацил-

лы поддерживают pH вагинальной среды в диапазоне кислых значений. Существует гипотеза создания патогенами биопленок, а точнее, кооперации клеток, образующих биопленку, и наличия у них дифференциации¹. Вагинальные инфекции считаются биопленочными и характеризуются затяжным течением и повышенной диссеминацией возбудителя.

В настоящее время высокая остается заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем. Ежегодно процент населения с инфекцией, обусловленной вирусом иммунодефицита человека, увеличивается. В 2018 г. количество россиян с таким диагнозом превысило 1 млн. Не снижается и распространенность бактериального вагиноза (БВ). В структуре вагинита на его долю приходится около 30–50%.

Алгоритм эффективного лечения вагинальных инфекций предусматривает адекватную диагностику, рациональный подбор препаратов, предикцию и профилактику рецидивов, постлечебный мониторинг. В качестве первого этапа терапии вагинальных инфекций стандартно используют антисептические средства и антибиотики.

Длительно протекающий воспалительный процесс может стать причиной канцерогенеза. При хроническом воспалительном заболевании влагалища нарушаются клеточный баланс и геномная нестабильность, что может стать триггером канцерогенеза. Микоплазменная и уреоплазменная инфекции способствуют развитию предраковых изменений шейки матки².

Обычно пациенткам с вагинальными инфекциями назначают медикаментозную терапию. Однако существует вероятность рецидива и хронической инфекции из-за неблагоприятного воздействия на представителей нормальной микрофлоры – лактобактерий. Про- и пребиотики способны оптимизировать, поддерживать и восстанавливать нормальную микрофлору влагалища.

Пробиотики определяют как жизнеспособные микроорганизмы, которые положительно влияют на здоровье хозяина. Пробиотики широко используются в пищевой промышленности и медицине.

Как показывают публикации, размещенные в PubMed, с 1990 по 2023 г. в мире существенно возрос интерес к свойствам пробиотиков. В частности, обсуждается целесообразность их перорального и вагинального

¹ Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 4: 60–64.

² Yang I.J. Co-infections with human papillomavirus and mycoplasma/ureaplasma spp. in women with abnormal cervical cytology. Res. Rep. Gynaecol. Obstet. 2017; 1 (1): 1–3.

XVII Общероссийский научно-практический семинар
«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

введения в аспекте клинического эффекта. Предпринимаются попытки найти стандартизированные протоколы назначения вагинальных пробиотиков для оценки их способности модулировать микробиоту. В большинстве исследований вагинальные дозы пробиотиков были аналогичны дозам, предусмотренным протоколами их перорального приема. На фоне применения пробиотиков достигалась умеренная модуляция вагинальной микробиоты, уменьшалось относительное количество аномальной микробиоты, увеличивалось количество видов *Lactobacillus*.

В 2013 г. W. Gao и соавт. впервые оценили взаимосвязь между вагинальной микробиотой и вирусом папилломы человека (ВПЧ)³. Ученые обнаружили, что вагинальное бактериальное разнообразие у ВПЧ-положительных женщин более сложное, а состав вагинальной микробиоты иной. F. DI Pierro и соавт. (2021) на фоне перорального приема пробиотика (*L. crispatus* M247) наблюдали снижение вероятности заражения ВПЧ примерно на 70%⁴.

Лактобактерии способствуют активации иммунной системы для подавления злокачественных клеток за

счет секреции противоопухолевых метаболитов. Между увеличением потребления пробиотиков и замедлением прогрессирования рака существует тесная связь. В исследованиях M. Champer и соавт. (2018)⁵ и S. Pourmollaеi и соавт. (2020)⁶ показано, что пробиотики действуют непосредственно на клетки рака шейки матки (РШМ).

По данным O. Medina-Contreras и соавт. (2020)⁷, лактобактерии влияют на клеточный и гуморальный иммунитет, способствуют пролиферации и дифференцировке клеток. Метаболиты пробиотиков оказывают цитотоксическое действие на клетки РШМ. Увеличение количества *Lactobacillus* связано со снижением частоты ВПЧ-инфекции высокого риска, цервикальной интраэпителиальной неоплазии и РШМ⁸.

По данным L. Xie и соавт. (2021), бактерии рода *Lactobacillus*, участвующие в восстановлении и поддержании нормальной микрофлоры влагалища, можно рассматривать в качестве многообещающей нехимиотерапевтической альтернативной терапии при РШМ⁹. Согласно данным T. Okawa и соавт. (1993), пробиотики добавляют к схеме лечения для уменьшения побочных

эффектов лучевой терапии РШМ и усиления противоопухолевого эффекта¹⁰.

Доказана возможность разработки терапевтической вакцины против ВПЧ с помощью инженерных бактерий, представленных *Lactobacillus*. Исследования P. Łaniewski и соавт. (2020)¹¹ и A. Piccioni и соавт. (2021)¹² продемонстрировали целесообразность применения пероральных пробиотиков при заболеваниях пищеварительной системы. L. Petricevic и соавт. (2008) показали, что пробиотики в сочетании с эстрогеном облегчают симптомы, вызванные вульвовагинальной атрофией¹³.

Опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика открыл новые возможности в терапии БВ. Согласно результатам исследования L. Petricevic и соавт., двухэтапная терапия с интравагинальным пробиотиком Лактожиналь более чем в два раза эффективнее одноэтапной антибактериальной терапии БВ¹⁴. Не случайно в рекомендациях экспертного совета Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (IUSTI, 2019), двухэтапная терапия с Лактожиналем показана при смешанных вагинальных инфекциях,

³ Gao W., Weng J., Gao Y., Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. BMC Infect. Dis. 2013; 13: 271.

⁴ DI Pierro F., Criscuolo A.A., Dei Giudici A., et al. Oral administration of *Lactobacillus crispatus* M247 to papillomavirus-infected women: results of a preliminary, uncontrolled, open trial. Minerva Obstet. Gynecol. 2021; 73 (5): 621–631.

⁵ Champer M., Wong A.M., Champer J., et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. BJOG. 2018; 125 (3): 309–315.

⁶ Pourmollaеi S., Barzegari A., Farshbaf-Khalili A., et al. Anticancer effect of bacteria on cervical cancer: molecular aspects and therapeutic implications. Life Sci. 2020; 246: 117413.

⁷ Medina-Contreras O., Luvián-Morales J., Valdez-Palomares F., et al. Immunonutrition in cervical cancer: immune response modulation by diet. Rev. Invest. Clin. 2020; 72 (4): 219–230.

⁸ Wang H., Ma Y., Li R., et al. Associations of cervicovaginal lactobacilli with high-risk human papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, and cancer: a systematic review and meta-analysis. J. Infect. Dis. 2019; 220: 1243–1254.

⁹ Xie L., Xu C., Fan Y., et al. Effect of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation and the relative mechanisms based on the protein digestion and absorption pathway. J. Transl. Med. 2021; 19 (1): 490.

¹⁰ Okawa T., Niibe H., Arai T., et al. Effect of LC9018 combined with radiation therapy on carcinoma of the uterine cervix. a phase III, multicenter, randomized, controlled study. Cancer. 1993; 72 (6), 1949–1954.

¹¹ Łaniewski P., Ilhan Z. E., Herbst-Kralovetz M.M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy. Nat. Rev. Urol. 2020; 17 (4): 232–250.

¹² Piccioni A., Franza L., Vaccaro V., et al. Microbiota and probiotics: The role of *limosilactobacillus reuteri* in diverticulitis. Medicina (Kaunas). 2021; 57 (8): 802.

¹³ Petricevic L., Unger F. M., Viernstein H., Kiss H. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral lactobacilli to improve the vaginal flora of postmenopausal women. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2008; 141 (1): 54–57.

¹⁴ Petricevic L., Witt A. The role of *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 in restoring the normal vaginal flora after antibiotic treatment of bacterial vaginosis. BJOG 2008; 115: 1369–1374.

ВВ, вульвовагинальном кандидозе (ВВК).

Сегодня в арсенале врачей акушеров-гинекологов имеется новый пероральный пробиотик Дуожиналь, содержащий комбинацию двух штаммов лактобактерий – *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001. В исследованиях *in vitro* и доклинических испытаниях уста-

новлено, что уникальная комбинация двух штаммов лактобацилл, входящих в состав пробиотика Дуожиналь, разрушает патогенные биопленки, демонстрирует способность к адгезии к эпителию влагалища, продуцирует бактериоцины, подавляет рост патогенов, нормализует pH влагалища за счет продукции молочной кислоты¹⁵.

В заключение профессор С.И. Роговская рекомендовала врачам, курирующим пациенток с нормальной микрофлорой влагалища, избегать любых вмешательств, при неясных состояниях измерять pH, при цитолитическом вагинозе не назначать пробиотики, в остальных случаях применять только апробированные средства.

Вагинальный кандидоз – новые стратегии преодоления рецидивов

Вульвовагинальный кандидоз – инфекционное поражение слизистой оболочки вульвы и влагалища дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Профессор кафедры акушерства и гинекологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н. Галина Николаевна МИНКИНА подчеркнула, что ВВК не является угрожающим для жизни состоянием, но его высокая распространенность и выраженное негативное влияние на качество жизни женщины требуют тщательного изучения патогенеза и разработки новых терапевтических подходов.

Грибы рода *Candida* относятся к условно-патогенным микроорганизмам, которые колонизируют влагалище у 20–30% здоровых женщин репродуктивного возраста. ВВК обусловлен нарушением баланса между *Candida*, иммунитетом хозяина и микробиотой. В подавляющем большинстве случаев возбудителем ВВК выступает *Candida albicans* (90%), реже – *C. glabrata* (8%), *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и др.¹⁶

ВВК – патологическое состояние с яркой клинической картиной, проявляющейся зудом, жжением, отеком, гиперемией вульвы и влагалища, белыми творожистыми выделениями из влагалища. Это вторая по распространенности после

ВВ вагинальная инфекция, которая хотя бы один раз в жизни отмечается у 75–80% женщин. До 9% женщин переносят более трех эпизодов в течение года, что расценивается как рецидивирующий ВВК¹⁷.

Известны экзогенные и эндогенные факторы риска развития ВВК. К экзогенным относятся применение антибиотиков широкого спектра действия, глюкокортикостероидов, цитостатиков, иммунодепрессантов, лучевая терапия, к эндогенным – нарушение местного иммунитета, сахарный диабет, беременность.

Несмотря на то что многие аспекты ВВК полностью не изучены, уже намечился существенный прогресс в понимании его патогенеза, особенно инфекции *C. albicans*. Дрожжевые формы *C. albicans* могут бессимптомно присутствовать на слизистой оболочке влагалища, но обязательно в прямом контакте с эпителиальными клетками. При благоприятных условиях развивается инфекционный процесс, критическими стадиями которого являются адгезия, инвазия и повреждение тканей.

C. albicans располагает большим разнообразием специальных белков – адгезинов, что позволяет облегчить адгезию к вагинальным эпителиоцитам. Прикрепившись к ним, *C. albicans* переключается с дрожжевой формы на нитевидную – гифы, что считается ключевым этапом

перехода от комменсала к патогену. Гифы способны проникать в эпителиальные клетки путем эндоцитоза. Ткань хозяина повреждается как механическим путем (прокалывание гифами), так и в результате экспрессии специфичных для гиф белков – аспартилпротеиназы и токсина кандидализина.

Слизистая оболочка отвечает на повреждение воспалением, вагинальные эпителиоциты продуцируют большое число медиаторов воспаления – цитокинов и аларминов. В ответ происходит рекрутмент большого числа иммунных клеток, нейтрофилов и макрофагов. Последние не только не уничтожают грибковые клетки, но и способствуют прогрессированию воспаления и повреждению тканей, вызванных *C. albicans*.

В настоящее время ВВК считается иммунопатологией, при которой как факторы вирулентности грибов (гифы и кандидализин), так и иммунный ответ хозяина (например, генетические полиморфизмы инфламасомы NLRP3) являются важными действующими факторами, вызывающими гипервоспаление.

В свою очередь нарушение вагинальной экосистемы может приводить к чрезмерному росту патогенов, ответственных за осложненные вагинальные инфекции, включая ВВК. В частности, снижение количества видов лактобацилл, связанных со здоровьем, таких как *L. crispatus*, в сочетании с увеличением *L. iners*

¹⁵ Bertuccini L., Russo R., Iosi F., Superti F. Effects of Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus acidophilus on bacterial vaginal pathogens. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2017; 30 (2): 163–167.

¹⁶ Gaziano R., Sabbatini S., Monari C. The interplay between Candida albicans, vaginal mucosa, host immunity and resident microbiota in health and disease: an overview and future perspectives. Microorganisms. 2023; 11 (5): 1211.

¹⁷ Rosati D., Bruno M., Jaeger M., et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: an immunological perspective. Microorganisms. 2020; 8 (2): 144.

XVII Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»

может предрасполагать женщин к инфекции *C. albicans*.

Лечение эпизода ВВК начинают с использования противогрибковых средств. Они обеспечивают статический эффект, но не предотвращают развития рецидивов почти у половины женщин: у 40–50% женщин в течение 30 дней после прекращения терапии наблюдается реколонизация *Candida*¹⁸.

При рецидивирующем ВВК рекомендуют более длительную начальную терапию, за которой следует поддерживающая терапия. Но даже эти схемы не гарантируют устойчивого излечения и долговременной ремиссии. По оценкам, эффективность еженедельного приема флуконазола в течение шести месяцев уже через 12 месяцев составляет только 43%, а эффективность альтернативной схемы, рассчитанной на год с постепенным снижением дозы флуконазола, – лишь 77%.

Поддерживающая терапия с антимикотиками позволяет снизить частоту рецидивов, но не гарантирует отсутствия эпизодов ВВК в будущем. После прекращения поддерживающей терапии у 30–50% женщин возникает рецидив заболевания. К тому же длительное использование антимикотиков увеличивает вероятность побочных эффектов и лекарственной устойчивости.

Способность пробиотиков восстанавливать и поддерживать нормальную микробиоту влагалища и противодействовать патогенам положила начало их использованию при ВВК.

Большинство доклинических исследований показало, что некоторые штаммы лактобацилл обеспечивают дополнительный эффект противогрибковых средств. Потенциальные механизмы действия пробиотических штаммов аналогичны таковым полезных лактобактерий и демонст-

рируют способность блокировать адгезию патогенов к эпителиальным клеткам, вырабатывать бактериоцины, молочную кислоту, перекись водорода, регулировать локальный эпителиальный иммунитет.

Пробиотики, вводимые как перорально, так и вагинально, эффективны в профилактике и лечении вагинальных инфекций БВ и ВВК.

Применение пробиотиков при ВВК проанализировано в кокрейновском систематическом обзоре 2017 г., включавшем десять рандомизированных контролируемых исследований (n = 1656), проведенных без финансирования фармацевтических компаний¹⁹. Показано, что в качестве адьювантной терапии пробиотики увеличивают частоту клинического и микологического излечения ВВК и снижают частоту рецидивов через месяц на 64%. Важно, что на фоне применения пробиотиков не отмечается увеличения частоты побочных эффектов.

Антагонистом дрожжеподобных грибов рода *Candida* является штамм *L. casei rhamnosus* (LCR). Лактобактерии LCR входят в состав интравагинального препарата Лактожиналь. LCR конкурируют с грибами рода *Candida* за рецепторы на эпителиоцитах влагалища и секретируют антифунгальные вещества – супернатанты.

В исследовании *in vitro* продемонстрирована способность LCR подавлять грибы рода *Candida*. При совместном культивировании количество грибковых клеток через 24 часа резко снижается, а через 28 часов они полностью элиминируются.

В международном многоцентровом открытом исследовании РЕВОЛАКТ применение препарата Лактожиналь для профилактики рецидивирующего ВВК после противогрибковой терапии сертаконазолом через пять месяцев наблюдения в два раза сни-

зило число рецидивов по сравнению с одноэтапной терапией ВВК²⁰.

В другом многоцентровом исследовании препарат Лактожиналь применяли в составе двухэтапной терапии для профилактики острой формы ВВК²¹. Период наблюдения составил пять месяцев. Согласно полученным данным, применение Лактожиналя после терапии местными или системными антимикотиками ассоциировалось с семикратным снижением частоты рецидивов ВВК по сравнению с одноэтапным методом лечения.

В настоящее время лактобактерии LCR, входящие в состав препарата Лактожиналь, одобрены и рекомендованы ведущими российскими и зарубежными ассоциациями в области гинекологии и дерматовенерологии в качестве второго этапа терапии вагинальных инфекций (БВ и ВВК).

Препарат Лактожиналь назначают интравагинально по одной капсуле на ночь в течение 21 дня для профилактики рецидива ВВК (включая обострение рецидивирующего ВВК) после местной или системной терапии противогрибковыми препаратами. Препарат может применяться при беременности и лактации.

В гинекологической практике используются как интравагинальные, так и пероральные способы введения лактобактерий. Ситуативные преимущества пероральных пробиотиков заключаются в более комфортном использовании во время менструального кровотечения, при некоторых осложнениях беременности, планировании абляции/эксцизии шейки матки, активной половой жизни, отсутствии комфортных условий для интравагинального введения и др.

Комбинация штаммов *L. rhamnosus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 в составе пробиотика Дрожиналь также эффективна в профилактике реци-

¹⁸ Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016; 214 (1): 15–21.

¹⁹ Xie H.Y., Feng D., Wei D.M., et al. Probiotics for vulvovaginal candidiasis in non-pregnant women. Cochrane Database Syst. Rev. 2017; 11 (11): CD010496.

²⁰ Башмакова Н.В., Волкова Н.Ю., Гнатко Е.П. и др. Пробиотик для профилактики рецидивов вульвовагинального кандидоза (результаты международного многоцентрового открытого исследования РЕВОЛАКТ). Акушерство и гинекология. 2017; 6: 135–142.

²¹ Манухин И.Б., Абашова Е.И., Базина М.И. и др. Лактобактерии LCR35 для профилактики вульвовагинального кандидоза (результаты многоцентрового открытого неинтервенционного исследования). Акушерство и гинекология. 2018; 12: 132–140.

дивов ВВК в качестве адьювантной терапии. По данным молекулярных тестов, штаммы *L. rhamnosus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 колонизируют влагалище при пероральном применении и сохраняются в нем через неделю после окончания приема. В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали эффективность комбинированной терапии клотримазолом в сочетании с пероральным приемом лактобактерий, входящих в состав пробиотика Дуожиналь, и плацебо²². Период наблюдения составил шесть месяцев. Согласно полученным результатам, на фоне применения пробиотических капсул и антибиотика частота рецидивов ВВК снижается в 3,4 раза по сравнению с плацебо при поддерживающем курсе.

Лактобактерии La-14 и HN001 включены в немецкий гайдлайн по терапии ВВК от 2021 г. В немецком руководстве указаны механизмы действия пероральных пробиотиков, среди которых блокировка прохождения патогенов из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во влагалище. Штаммы *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 способствуют ингибированию *Candida*, в том числе *C. glabrata*.

Дуожиналь можно применять вместе с антимикробными препаратами, в том числе с антимикотиками. Базовый курс – 15 дней. Пробиотик принимают по две капсулы в течение пяти дней, далее по одной капсуле десять дней, затем переходят на поддерживающий курс – шесть месяцев по одной капсуле в течение десяти дней ежемесячно.

Пероральный пробиотик Дуожиналь может быть полезным и привлекательным средством для поддержания нормальной микрофлоры влагалища в течение длительного периода без использования антимикробных средств, разрешен к применению во время беременности и лактации. Пациенткам с частыми рецидивами вагинальных инфекций Дуожиналь может быть рекомендован после интравагинального пробиотика Лактожиналь для длительного профилактического применения. После основной антимикотической терапии по рекомендации врача можно назначить Лактожиналь интравагинально по одной капсуле в течение 21 дня, а затем через месяц провести базовый и/или поддерживающий курсы Дуожиналем.

Системные эффекты пероральных пробиотиков. Мифы или реальность

По мнению заведующей кафедрой клинической фармакологии с курсом преподавки внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н. Евгении Валерьевны ШИХ, пристальный интерес к использованию пероральных пробиотиков прежде всего обусловлен их способностью обеспечивать системные эффекты, включая иммунитет, профилактику канцерогенеза, более высокую продолжительность безрецидивного периода БВ и ВВК, а также повышать приверженность лечению.

Микробиота человека представляет собой единство микробных сообществ, связанных несколькими осями взаимодействия: кишечник – мозг, кишечник – иммунная система и кишечник – урогенитальный тракт.

Взаимосвязь оси «кишечник – мозг» обеспечивают соединения (короткоцепочечные жирные кислоты, нейромедиаторы, гормоны, аминокислоты, витамины), образующиеся при участии кишечной микрофлоры. Состав микрофлоры влияет на настроение как у здоровых лиц, так и у людей с депрессией. Пробиотики способны значительно уменьшать психологические симптомы тревоги, депрессии и стресса у здоровых людей²³.

Результаты исследований свидетельствуют о положительном влиянии пробиотиков на психическое состояние женщин во время беременности и после родов. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 380 беременных прием *L. rhamnosus* HN001 во время беременности и в послеродовом периоде в два раза снижал риски развития депрессии и тревоги²⁴.

Кишечник считается самым большим иммунным органом человека. Около 80% всех иммунокомпетентных клеток локализуется в слизистой оболочке кишечника, около 25% слизистой оболочки кишки состоит из иммунологически активной ткани и клеток, каждый метр кишечника взрослого человека содержит свыше 1000 лимфоцитов. Именно поэтому только при пероральном приеме пробиотиков можно добиться системного эффекта в отношении иммунной системы.

Сегодня пробиотики рассматриваются как противовирусные средства. Они стимулируют и укрепляют иммунную систему, активируя выработку антител, противостоящих респираторным инфекциям. В доклинических исследованиях на экспериментальных животных был протестирован эффект добавления в рацион штамма *L. rhamnosus* HN001. Установлено, что при добавлении *L. rhamnosus* HN001 повышаются показатели естественного и приобретенного иммунитета

²² Russo R., Superti F., Karadja E., De Seta F. Randomised clinical trial in women with recurrent vulvovaginal candidiasis: efficacy of probiotics and lactoferrin as maintenance treatment. *Mycoses*. 2019; 62 (4): 328–335.

²³ Wallace C.J.K., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann. Gen. Psychiatry*. 2017; 16: 14.

²⁴ Slykerman R.F., Hood F., Wickens K., et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2017; 24: 159–165.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВОССТАНОВЛЕНИЮ И ЗАЩИТЕ ЖЕНСКОГО ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ



Интравагинальные капсулы.
Lactobacillus casei rhamnosus



Пероральные капсулы, лактобактерии
L. rhamnosus HN001, L. acidophilus La-14



Реклама

Направленное
местное действие

- Защита от повторного возникновения дискомфорта* в интимной зоне**
- Восстановление местного иммунитета и pH
- Возможность выбора комфортной формы выпуска



НОВИНКА!

Привычная
пероральная форма

*Интимный дискомфорт, вызванный бактериальным вагинозом и вульвовагинальным кандидозом; **Свойства относятся к комбинации лактобактерий Lactobacillus acidophilus LA-14 и Lactobacillus rhamnosus HN001, входящих в состав Дуожиналя и лактобактерий LCR, входящих в состав Лактожиналя; Инструкция по медицинскому применению к препарату Лактожиналь; Листок вкладыш к БАД Дуожиналь; R. Russo and F. De Seta Beneficial Microbes, (2019); 10(1): 19-26 DOI: 10.3920/BM2018.0075; R. Russo, E. Karadja Mycoses, (2019); 62:328-335; DOI: 10.1111/myc.12883; Davide De Alberti, Rosario Russo, Fabio Terruzzi, Vincenzo Nobile, Arthur C. Arch Gynecol Obstet (2015) 292:861-867 DOI 10.1007/s00404-015-3711-4; Rosario Russo, Antoine Edu, Francesco. De Archives of Gynecology and Obstetrics (2018) https://doi.org/10.1007/s00404-018-4771-z; Провоторова Т. В. Российский вестник акушера-гинеколога, №4, 2014, стр. 87-94.; Радзинский В. Е., Манухин И. Б., РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (3); Манухин И. Б. Акушерство и гинекология № 12/2018. С.104-112.

Узнайте больше на сайте ДуоЛакт.рф



ООО «Безен Хелскеа РУС».
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д.13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

НАСТОЯЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НАУЧНОЙ И ПРЕДНАЗНАЧЕНА
ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

у животных, усиливаются специфический ответ, продукция антител, активность РНК-клеток, стимулируется продукция в организме интерферона гамма.

Пробиотики положительно влияют на здоровье не только матери, но и ребенка. Употребление пробиотического штамма *L. rhamnosus* HN001 женщинами в третьем триместре беременности и детьми с рождения до двух лет ассоциируется со снижением риска развития экземы у детей до шести лет.

Пероральные пробиотики входят в международные и отечественные клинические рекомендации по профилактике атопии у беременных. Согласно рекомендациям Всемирной организации по аллергии (2015), применение пробиотиков показано беременным и кормящим матерям с высоким риском развития аллергии у ребенка, а также новорожденным с высоким риском развития аллергии. В клинических рекомендациях Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2016) предусмотрено назначение пероральных пробиотиков дополнительно к основному питанию матерей с отягощенным аллергологическим анамнезом в последние недели беременности, новорожденным с риском развития атопии в течение первых месяцев жизни, а также детям с атопическим дерматитом.

Особый акцент делается на безопасности применения пробиотиков. В 2009 г. было проведено рандомизированное клиническое исследование по оценке безопасности штамма *L. rhamnosus* HN001 для новорожденных и беременных. В исследовании приняли участие 500 беременных, которым назначали перорально *L. rhamnosus* HN001 или плацебо с 35-й недели беременности до шести месяцев после родов. Дети получали *L. rhamnosus* HN001 с момента рождения до двух лет. Как показали результаты, штамм

L. rhamnosus HN001 хорошо переносится во время беременности, никаких различий по частоте возникновения каких-либо осложнений не выявлено²⁵.

Уже накоплен достаточно большой опыт применения пероральных пробиотиков при аллергическом рините, пищевой сенсибилизации, атопическом дерматите. Установлено, что пробиотики уменьшают клинические проявления заболеваний и повышают качество жизни пациентов. Сегодня в гинекологической практике для нормализации микрофлоры влагалища пробиотики применяют не только интравагинально, но и перорально. Еще в XVIII в. был описан феномен транслокации – прохождения жизнеспособных бактерий из ЖКТ через слизистую оболочку в экстраинтестинальные участки макроорганизма. Понимание возможности использования пероральных пробиотиков для нормализации биоценоза влагалища окончательно пришло после описания феномена физиологической бактериемии.

В ряде исследований подтверждено, что пробиотические бактерии способны пассивно перемещаться из прямой кишки в женские половые органы, но колонизация влагалища этими бактериями при пероральном применении возможна в случае использования кислотоустойчивых штаммов лактобактерий.

Пероральные лактобактерии могут применяться при БВ и ВВК одновременно с эрадикационной терапией, а также после окончания лечения с целью увеличения безрецидивного периода. Кроме того, пероральные лактобактерии используются при бессимптомном течении у женщин в постменопаузе и у беременных с положительным мазком на стрептококк группы В.

Установлено, что адьювантная терапия комбинацией штаммов *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 способствует снижению ча-

стоты рецидивов БВ в 2,5 раза, частоты рецидивов ВВК – в 3,4 раза²⁶ при поддерживающем курсе.

Уникальное сочетание штаммов *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001 заключено в пероральном пробиотике Дуожиналь. Благодаря входящим в его состав штаммам пробиотик Дуожиналь характеризуется доказанной способностью колонизировать влагалище, разрушать патогенные биопленки, продуцировать перекись водорода, вырабатывать бактериоцины, подавлять рост патогенов, нормализовать pH влагалища за счет продукции молочной кислоты. На территории Европейского союза установлены определенные требования к пробиотическому штамму, который должен характеризоваться квалифицированной презумпцией безопасности (QPS). Для получения статуса QPS пробиотический вид должен соответствовать следующим критериям:

- ✓ таксономическая принадлежность четко определена;
- ✓ имеющегося объема знаний достаточно для установления его безопасности;
- ✓ отсутствие патогенных свойств подтверждено и обосновано;
- ✓ целевое использование четко описано.

Профессор Е.В. Ших подчеркнула, что виды *L. acidophilus* и *L. rhamnosus* имеют статус QPS. Согласно заключению Комитета по безопасности пищевых продуктов Норвегии (2016), эти штаммы не вызывают неблагоприятных последствий для здоровья человека.

Таким образом, комбинация штаммов *L. acidophilus* La-14 и *L. rhamnosus* HN001, входящая в состав нового перорального пробиотика Дуожиналь, имеет доказанную клиническую эффективность и безопасность, а также может обеспечивать системные эффекты на организм, включая иммунную систему, профилактику канцерогенеза. 📌

²⁵ Dekker J, Black P.N., Wickens K., et al. Safety aspects of probiotic bacterial strains *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Bifidobacterium animalis* subs. *lactis* HN019 in human infants aged 0-2. *Int. Dairy J.* 2009; 19 (3): 149–154.

²⁶ Reid G., Charbonneau D., Erb J., et al. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2003; 35 (2): 131–134.

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окнах
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru



Нео-Пенотран® Форте

метронидазол 750 мг + миконазол 200 мг⁴

РЕКЛАМА

ЭКСПЕРТ^{3,6,7} В ТЕРАПИИ вагинальных инфекций



Первая линия терапии вагинальных инфекций и дисбиоза влагалища^{3,6,7}

- Широкий спектр действия¹
- Предотвращает рецидивирование, разрушая биопленки^{2,5}
- Метронидазол и миконазол включены в Федеральные клинические рекомендации по лечению ВВИ^{3,6,7}

1. Межевитинова Е. А., Абакарова П. Р., Бровкина Т. В. и др. Генитальные инфекции и локальные препараты комплексного действия. Гинекология. 2014; 5: 43–47.
2. О чем молчат женщины? Диспареуния и репродуктивное здоровье: информационный бюллетень / М. Р. Оразов, Ю. А. Бриль; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. – 24 с.
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин (издание 2), Москва, 2019 г., РОАГ.
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нео-Пенотран® Форте. ЛСР-006555/09/070417.
5. S. Getremedhin, B. Doroska-Bobkowska. Miconazole acutely against candida biofilms developed on acrylic discs. Journal of physiology and pharmacology 2014; 65: 4: 593–600.
6. Клинические рекомендации: Акушерство и гинекология, 4-е изд., перераб. и доп., под ред. Г. М. Савельевой, В. Н. Серова, Г. Т. Сухих. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2019.
7. Клинические рекомендации «Бактериальный вагиноз» Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматологов и косметологов», МЗ РФ, 2021.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ
Регистрационный номер: ЛСР-006555/09-170809. ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ НЕО-ПЕНОТРАН® ФОРТЕ.

Международное непатентованное название или группировочное название: Метронидазол + Миконазол. Лекарственная форма: Суппозитории вагинальные. **Состав.** Каждый вагинальный суппозиторий содержит: активные вещества: 750 мг метронидазола (микронизированного) и 200 мг миконазола нитрата (микронизированного); вспомогательные вещества: 1350 мг витепсол 5 S3. Фармакотерапевтическая группа: Противомикробное комбинированное средство (противомикробное и противогрибковое средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF20. **Показания к применению:** вагинальный кандидоз, бактериальный вагиноз, трихомонадный вагинит, вагиниты, вызванные смешанными инфекциями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к активным компонентам препарата или их производным, первый триместр беременности, порфирия, эпилепсия, тяжелые нарушения функции печени, пациентки в возрасте до 18 лет в связи с недостаточностью данных о применении в данной возрастной категории, девственницы. **Способ применения и дозы:** интравагинально. По 1 вагинальному суппозиторию вводят глубоко во влагалище в течение 7 дней на ночь. При рецидивирующем вагините или вагинитах, резистентных к другим видам лечения, Нео-Пенотран® Форте следует применять в течение 14 дней. **Побочные действия:** в редких случаях могут наблюдаться аллергические реакции (кожная сыпь) и побочные действия, в частности боль в животе, головная боль, раздражение влагалища (жжение, зуд). **Местные реакции:** миконазола нитрат может вызывать раздражение влагалища (жжение, зуд), как и при интравагинальном применении любых других противогрибковых препаратов на основе производных имидазола (2–5%). При сильном раздражении лечения следует прекратить. Системные побочные эффекты возникают очень редко, поскольку при вагинальной абсорбции уровень метронидазола в плазме очень низкий. **К побочным действиям, связанным с системной абсорбцией метронидазола относятся:** аллергические реакции (редко), лейкопения, атаксия, изменения психики (тревожность, лабильность настроения), судороги, редко: диарея, запор, головокружение, головная боль, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли или спазмы в животе, изменение вкуса (редко), сухость во рту, металлический или неприятный привкус, повышенная утомляемость.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ООО «Ацино Рус», Россия, 129110, г. Москва, проспект Олимпийский, дом 16, строение 5, этаж 6, помещение I.

Тел. +7 (495) 502-92-47

e-mail: medinfo_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss, quality_rus@acino.swiss



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО
ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

ИР/Р/1/02/02/2/907